Université Paris - Val de Marne

FACULTE de MEDECINE de CRETEIL

32

ANNÉE 1974

★★★

Thèse

POUR LE

doctorat en médecine

(Diplôme d'État)

PAR

Françoise FAUPIN, née FRAIGNAC

le 4 mars 1949 à Paris 12e

la sclérodermie chez l'enfant

(à propos d'un cas avec manifestations pulmonaires)

Président : Monsieur le Professeur LEPERCQ

★★★

UNIVERSITE PARIS - VAL DE MARNE

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1974

****

T H E S E

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Françoise FAUPIN, née FRAIGNAC
le 4 mars 1949 à PARIS 12e

LA SCLERODERMIE CHEZ L'ENFANT

(à propos d'un cas avec manifestations pulmonaires)

Président : Monsieur le Professeur LEPERCQ

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549228_0037

UNIVERSITE PARIS - VAL DE MARNE

Président : Monsieur le Professeur BEAUMONT

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Doyen : Monsieur le Professeur RAPIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur DUVAL
Monsieur le Professeur agrégé FERRANE

PROFESSEURS TITULAIRES et A TITRE PERSONNEL
****

ANATOMIE - PATHOLOGIQUE	Pr GOUYGOU
BIOCHIMIE	Pr GONNARD
CARDIOLOGIE	Pr HATT
CHIRURGIE GENERALE	Pr GERMAIN
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE & TRAUMATOLOGIQUE	Pr DEBEYRE
CHIRURGIE THORACIQUE & CARDIO-VASCULAIRE	Pr GALEY
MEDECINE INTERNE & HEMATOLOGIE	Pr DREYFUS
MEDECINE INTERNE	Pr BEAUMONT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEDECINE INTERNE	Pr HAZARD
NEUROLOGIE	Pr BARBIZET
PNEUMOLOGIE	Pr CHRETIEN
REANIMATION MEDICALE	Pr RAPIN
RHUMATOLOGIE	Pr VILLIAUMEY
UROLOGIE	Pr AUVERT

PROFESSEURS SANS CHAIRES & PROFESSEURS ASSOCIES

****

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pr DUVAL
BIOCHIMIE	Pr ROSA
DERMATHOLOGIE-VENEREOLOGIE	Pr TOURAINE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	Pr BADER
HISTOLOGIE	Pr CHEVREAU
NEPHROLOGIE	Pr LAGRUE
PEDIATRIE	Pr LEPERCQ
PHYSIOLOGIE	Pr LAURENT
PSYCHIATRIE	Pr BOURGUIGNON
RADIOLOGIE THERAPEUTIQUE	Pr PIERQUIN

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES
****

ANATOMIE	Pr Ag. KENESI
ANATOMIE-PATHOLOGIQUE	Pr Ag. PINAUDEAU
ANESTHESIOLOGIE	Pr Ag. HUGUENARD
BIOCHIMIE	Pr Ag. BOIGNE
BIOPHYSIQUE	Pr Ag. GALLE
	Pr Ag. HERSZBERG
	Pr Ag. MORETTI
CARDIOLOGIE	Pr Ag. ACAR
	Pr Ag. VERNANT
CHIRURGIE GENERALE	Pr Ag. JULIEN
	Pr Ag. LATASTE
	Pr Ag. MEILLIERE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE & TRAUMATOLOGIQUE	Pr Ag. BOMBART
CHIRURGIE PLASTIQUE	Pr Ag. GRELLET
CHIRURGIE THORACIQUE & CARDIO-VASCULAIRE	Pr Ag. CACHERA
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Pr Ag. GAUTRAY
HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Pr Ag. SULTAN
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	Pr Ag. BERTHELOT
	Pr Ag. FOUET
	Pr Ag. LE PARCO
	Pr Ag. LE QUINTREC
	Pr Ag. CATTAN

HISTOLOGIE	Pr Ag. POIRIER
MALADIES INFECTIEUSES	Pr Ag. LAFAIX
MEDECINE INTERNE	Pr Ag. CACHIN
	Pr Ag. PORTOS
	Pr Ag. JACOTOT
MEDECINE INTERNE & HEMATOLOGIE	Pr Ag. ROCHANT
NEPHROLOGIE	Pr Ag. WEIL
NEUROLOGIE	Pr Ag. DEGOS
	Pr Ag. CATHALA
NEURO-CHIRURGIE	Pr Ag. CARON
	Pr Ag. HURTH
NEURO-RADIOLOGIE	Pr Ag. DEBRUN
OPHTALMOLOGIE	Pr Ag. COSCAS
PARASITOLOGIE	Pr Ag. HOUIN
PATHOLOGIE COMPAREE	Pr Ag. FRIEDMANN
PEDIATRIE	Pr Ag. BARBET
PHARMACOLOGIE	Pr Ag. TILLEMENT
PHYSIOLOGIE	Pr Ag. SEROUSSI
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC	Pr Ag. FERRANE
	Pr Ag. VALETTE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEPERCQ

Chef de service de Pédiâtrie
Hopital de Limeil - Brévannes.

Il a bien voulu accepter la présidence de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements et de notre respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR REINERT

Chef de clinique des Hôpitaux de Paris
Service de Pédiâtrie du Docteur LAJOUANINE
(Hôpital Intercommunal de CRETEIL)

Il nous a inspiré cette thèse et guidé tout au long de sa réalisation avec une constante bienveillance.
Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR REVUZ

Chef de clinique Assistant
Service de Dermatologie du Professeur TOURAIN
(Hôpital Henri Mondor)

Il nous a aidée de ses conseils.
En remerciement.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

- Monsieur le Professeur WOLFROMM (in memoriam)

- Monsieur le Professeur WELTI

- Monsieur le Professeur LATASTE

- Monsieur le Professeur BEAUMONT

- Monsieur le Docteur DEMASSIEUX

- Monsieur le Professeur GAUTRAY

- Monsieur le Docteur LAJOUANINE

En respectueux hommage.

A MES PARENTS,

qui m'ont aidée tout au long de mes études.

En remerciement.

A MON MARI,

A MA FILLE VERONIQUE,

A MES BEAUX-PARENTS,

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

I N T R O D U C T I O N

****

Bien que rare, la sclérodermie n'est pas une maladie exceptionnelle, ni en pathologie générale, ni même en pédiâtrie. Les manifestations cutanées classiques, longtemps considérées comme les seules marques de la maladie, apparaissent ordinairement de bonne heure dans l'évolution, mais peuvent aussi ne pas être vues avant longtemps ou ne pas être vues du tout. Cette dernière notion, devenue classique, n'en reste pas moins discutable pour de nombreux auteurs actuellement.

Néanmoins, chez l'enfant, ces formes sont exceptionnelles, la forme la plus fréquente étant le scléroedème aigu, sans atteinte extra cutanée et de pronostic généralement spontanément favorable, dans de plus ou moins brefs délais.

Nous rapportons ici le cas d'un enfant de 9 ans atteint de sclérodermie généralisée avec une atteinte pulmonaire initiale, remontant à plus de 3 ans. Nous tenons dès à présent à souligner l'originalité de ce cas : en effet, chez l'enfant, quelques rares cas de sclérodermie généralisée se compliquant d'une atteinte pulmonaire ont été rapportés par divers auteurs (KAAS - JAFFE et WINKELMANN notamment), mais jamais chez ces petits malades les signes cliniques pulmonaires n'ont inauguré la maladie. D'autre part, certains auteurs affirment que l'apparition des signes cliniques dans la localisation pulmonaire est de très mauvais pronostic, le délai moyen entre leur survenue et la mort étant de 9 mois (SILTZBACH).

Après un bref rappel historique de la maladie, nous essaierons de décrire les principaux aspects de la sclérodermie chez l'enfant, en nous aidant d'une revue de la littérature, et de rapporter sommairement les données actuelles concernant la pathogénie, l'immunologie et le traitement de cette maladie classée dans le cadre des maladies du collagène depuis KLEMPERER en I942.

H I S T O R I Q U E

****

Si l'on cherche dans les écrits des anciens, on y retrouve des descriptions de maladie de peau compatibles avec la sclérodermie mais, du fait même de leur imprécision, il est difficile et même impossible de les accepter comme de véritables exemples de sclérodermie.

On trouve la première description convaincante de la maladie dans une monographie publiée à Naples en I753 par CURZIO. Les observations de CURZIO furent publiées en France en I755 et semblent avoir soulevé un intérêt considérable.

La sclérodermie fut longtemps considérée comme une maladie de peau uniquement mais, peu à peu, il fut prouvé que les altérations pathologiques y étaient généralisées.

En I845, THIRIAL publie 2 cas de sclérodermie oedémateuse.

En I847, GRISOLLE et FORGET font un nouveau rapport sur cette maladie. Mais c'est Elie de GINTRAC, de Bordeaux, qui crée le terme de sclérodermie en I847 en passant en revue les 8 cas connus : "Elle ne saurait être confondue avec le scléroedème aigu ; elle en diffère par l'âge des sujets, par divers symptômes importants, par la marche et le siège de l'affection. Il s'agit ici d'une induration chronique".

HORTELOUP, en I865, reprit le terme de sclérodermie dans sa monographie sur ce sujet, et bientôt tout le monde l'adopta : suivirent alors un grand nombre de publications rapportant 500 cas.

En I877, HARDY distingue 3 types de sclérodermies :

. La sclérodermie oedémateuse, dont il signalait déjà la fréquence chez l'enfant de 5 à I5 ans, la rareté chez le nourrisson, et l'évolution spontanément favorable dans la majorité des cas.

. La sclérodermie en plaques.

. La sclérodermie sclérodactylique

En I900, BUSCHKE décrivit le scléroedème, pensa qu'on pouvait le rapprocher du sclérème des nouveaux-nés, et qu'il était différent de la sclérodermie oedémateuse de HARDY sur le plan clinique et pathologique, surtout par un meilleur pronostic.
Il affirma que seul le scléroedème devait être considéré comme une maladie "sui generis", et que la sclérodermie oedémateuse n'était en fait qu'une forme de début de la sclérodermie vraie diffuse.

En I937, dans une importante mise au point, TOURAINE, GOLÉ et SOULIGNAC concluent à l'identité du scléroedème de BUSCHKE et de la sclérodermie oedémateuse de HARDY, et proposent le terme de "cellulite sclérodermiforme extensive bénigne", à côte des sclérodermies vraies généralisées et des sclérodermies localisées, dont elle apparaît à tous points de vue différente : elle est surtout remarquable par son évolution spontanément favorable dans la grande majorité des cas.

Tous les auteurs modernes admettent avec A. TOURAINE l'identité du scléroedème et de la sclérodermie oedémateuse diffuse, mais beaucoup ne sont pas d'accord quant à la bénignité de l'évolution.

En dépit du fait que beaucoup de patients atteints de sclérodermie mouraient assez rapidement après le développement d'atteintes cutanées, la nature diffuse de la maladie ne fut pas bien appréciée jusqu'au XXe siècle.

Il fallut pour cela attendre I924, quand MATSUI, le premier, décrivit l'existence d'atteintes viscérales dans la sclérodermie.

Le fait que la sclérodermie n'était pas la manifestation cutanée d'une maladie généralisée fut finalement révélé en I945 par GOETZ, qui proposa de remplacer le terme de sclérodermie par celui de "sclérose diffuse progressive" (progressive systemic sclerosis).

En I94I, BANKS émit l'hypothèse d'une relation ou d'un "dénominateur commun" entre la dermatomyosite et le lupus érythémateux aigu disséminé, frappé par la similitude de certains faits cliniques et anatomopathologiques.

L'année suivante, KLEMPERER, POLLACK et BAEHR groupèrent lupus érythémateux et sclérodermie dans une nouvelle catégorie : "les maladies du collagène".

O B S E R V A T I O N

****

L'enfant G..... Charles, âgé de 9 ans, est admis dans le Service du Docteur LAJOUANINE, à Créteil, pour bilan d'une affection pulmonaire connue depuis 2 ans, et hypotrophie.

Dans les antécédents familiaux de l'enfant, on retrouve que :

- Le père a 54 ans, est italien, originaire de Tunisie. Taille 1 m 60.

- La mère a 43 ans, est italienne, originaire de Tunisie, et a une taille normale. Elle a 8 frères et soeurs bien portants. Le grand-père maternel de Charles est atteint de bronchite chronique.

- La fratrie est composée de :

  . 5 frères de 13 à 25 ans, bien portants ; les deux aînés ont une taille supérieure à 1 m 80.

  . 2 soeurs bien portantes (11 et 8 ans)

  . 1 soeur encéphalopathe - 10 ans

  . 1 soeur muette

  . 1 soeur décédée à l'âge de 10 ans de tumeur cérébrale.

  Aucun des frères et soeurs n'est atteint de maladie pulmonaire.

L'enfant habite au troisième étage d'un immeuble, à Marseille.

Depuis 18 mois, on peut signaler la présence de 8 canaris dans l'appartement, mais pas d'autres animaux.

Les antécédents personnels de l'enfant :

- Accouchement normal à terme, à Marseille. Grossesse normale. Poids de naissance : 3 kg.

- Première alimentation maternelle, puis GUIGOZ.

- Première dent à 3 mois, premiers pas à 13 mois, premier mot à 16 mois, propreté à 4 ans.

- Vaccination par le BCG à 5 ans. Cuti-réaction tuberculinique positive un an plus tard.

- Rougeole à l'âge de 2 ans.

- Adénoïdectomie + amygdalectomie à 3 ans, à la suite d'une dyspnée aigue rattachée à une hypertrophie amygdalienne. La radio pulmonaire pratiquée alors montre un parenchyme normal, mais avec adénopathies interbronchiques.

  Depuis cette date, presque chaque hiver, épisodes bronchiques fébriles cédant en général à la pénicilline intramusculaire en quelques jours.

- Depuis l'âge de 4 à 5 ans, la toux survit à l'épisode aigu fébrile sans durer longtemps. Cette toux est très superficielle, très minime, et à vrai dire rare depuis un an : il semble plutôt s'agir de raclements de gorge.

ANAMNESE DE LA MALADIE :

- Anorexie très nette depuis l'âge de 5 ans, entraînant une maigreur importante.

- Il y a 2 ans, en rentrant chez elle, sa mère le trouve dyspnéique, avec, semble-t-il, visage et extrêmités cyanosés.

  De plus, depuis à peu près cette date, l'enfant "a mal partout" quand on le touche (douleurs articulaires ? musculaires ?)

- Devant ces signes, l'hospitalisation est décidée. Charles a 7 ans.

  A l'entrée dans le Service du Professeur LOUCHER, à Marseille, on retrouve une dyspnée, une cyanose, un hippocratisme digital et une hypotrophie importante. Les différents examens biologiques pratiqués révèlent :

  . test à la sueur négatif,
  . absence de stéatorrhée
  . test au D xylose normal
  . clearance corrigée de la créatinine un peu basse (84)
  . amino-acidurie normale
  . hémogramme sensiblement normal (légère hypochromie) avec sidérémie transitoirement à 40 µg/100 ml
  . absence d'anomalies thyroïdiennes
  . électrophorèse de l'hémoglobine normale
  . bilan ORL normal
  . UIV normale
  . squelette : ostéo-atrophie corticale avec transparence augmentée
  . radio pulmonaire : opacités diffuses bilatérales à prédominance hilaire
  . réactions tuberculiniques négatives
  . vitesse de sédimentation : 20 mm à la première heure.

En outre, il existe un retard intellectuel certain :

Qi 82 au Brunet Lézine
77 au Termann - Mérrill

Le dossier porte la conclusion : "Impossibilité d'établir avec certitude un diagnostic de fibrose pulmonaire sans explorations fonctionnelles respiratoires. Impossibilité d'établir un diagnostic étiologique sans biopsie pulmonaire".

- Cette hospitalisation fut suivie de séjours en aérium. Après ces séjours, l'image pulmonaire est inchangée, cataloguée comme "fibrose" et on envisage de faire épreuves fonctionnelles respiratoires et biopsie pulmonaire.

  Evolution staturo-pondérale toujours aussi décevante.

- Depuis l'âge de 8 ans $\frac{1}{2}$, l'enfant est à nouveau avec ses parents. De nouveaux éléments apparaissent alors :

  . L'existence d'une dyspnée d'effort, qui s'accentue progressivement. L'enfant ne descend plus jouer : les jeux l'essoufflent de plus en plus, et il est très essoufflé chaque fois qu'il monte les trois étages.

  . L'apparition, par mauvais temps, d'une cyanose du visage et des doigts, qui disparaît au réchauffement indolore.

  Ces troubles empêchent l'enfant d'aller à l'école par mauvais temps. Ils se produisaient déjà, a minima, depuis l'âge de 7 ans, chaque fois que l'enfant était exposé au froid.

  . Constipation de plus en plus opiniâtre.

- Un mois avant l'admission, l'enfant a été mis au traitement :

  . Magnantyl
  . Diammaglobulines

- Depuis 15 jours l'enfant tousse dans la journée mais non la nuit. Puis la toux est devenue nocturne, grasse, non quinteuse, ne s'accompagnant pas de cyanose ni de fièvre.

EXAMEN LORS DE L'ADMISSION

L'aspect malingre et chétif de l'enfant est frappant ; pourtant le retard staturo-pondéral est moins important qu'il ne paraît.

Taille : 120 cm (moins 2 déviations standard)
Poids : I8 kg $\frac{1}{2}$ (moins 2 déviations standard $\frac{1}{2}$)

L'enfant a un teint cireux, le visage est émacié, mais les conjonctives sont bien colorées.

- L'examen pulmonaire montre l'existence d'une toux, grasse depuis une quinzaine de jours, non quinteuse, sans cyanose, prédominant dans la journée. On ne retrouve ni dyspnée ni matité. A l'auscultation, le murmure vésiculaire est bien perçu et il existe un foyer de râles bronchiques à la base droite.

  Il ne semble pas que l'enfant expectore.

  On note un hippocratisme digital très important au niveau des doigts.

- Examen cardio-vasculaire : tension artérielle 12/8.
  Les pouls périphériques sont bien perçus. Il n'y a pas d'anomalies du choc de pointe, pas de signe de HARZER, pas de cyanose.

  Les bruits du coeurs sont réguliers. L'auscultation ne retrouve pas de souffle, mais un dédoublement du premier bruit.

- L'abdomen est souple. Le foie et la rate ne sont pas perçus. Les fosses lombaires sont libres.

  Il existe une constipation chronique depuis environ un an, peut-être plus : depuis plusieurs mois, Charles allait à la selle une à deux fois par semaine.

  Il n'y a pas de rectorragies, pas de nausée ni de vomissement.

  On note l'existence d'une anorexie depuis plusieurs années.

- Aires ganglionnaires : on perçoit des micropolyadénopathies fermes, indolores, dans les aires cervicales, axillaires et inguinales, mais pas de ganglions occipitaux ni épitrochléens.

- Examen neurologique : la conscience est normale. Il n'y a pas de mouvements anormaux. Le contact avec l'enfant est très difficile : il ne parle pas, ne répond pas aux questions, semble très timide.

  Le tonus des membres semble normal. Les réflexes ostéotendineux existent au niveau des quatre membres, mais sont très difficiles à mettre en évidence.

  Absence de signe de BABINSKI. Les paires crâniennes sont normales.

  La mère signale depuis plusieurs années l'existence d'une hyperesthésie cutanée, non retrouvée au moment de l'examen, mais l'enfant se prête mal au contact. On n'a pas retrouvé d'anomalie de la sensibilité superficielle à la piqure.

- Les articulations sont libres et indolores, mobilisables sans problème.

- A l'examen des téguments, outre le teint cireux généralisé de la peau, on note au niveau du visage un faciès émacié et rigide, une mimique peu expressive. Le nez semble pincé, la bouche est en permanence entr'ouverte. La peau semble cependant se plisser assez normalement. Il existe des anomalies importantes au niveau des mains : outre l'hippocratisme digital déjà noté, les doigts ont dans leurs parties proximales un aspect effilé, au niveau desquelles la peau est amincie, luisante, et se plisse avec difficulté, bien que le jeu articulaire soit respecté, les phalanges n'ont pas de poils.

  Il existe en outre des excoriations cutanées à l'extrémité distale de la pulpe des doigts, survenant spontanément. Enfin, lorsque l'enfant a froid, des troubles vaso-moteurs des extrémités des doigts apparaissent, ceux-ci devenant froids et cyanotiques (cédation rapide au réchauffement).

- La dentition est dans un état déplorable : plusieurs dents ont dû être arrachées les années précédentes, plusieurs dents restantes sont branlantes et sont prêtes à tomber. Il ne semble cependant pas exister de caries ni de gingivite.

- La gorge est propre, pas d'hypertrophie amygdalienne, pas de rhinite.

- Radiographie pulmonaire : On note une infiltration réticulogranitée répartie dans les deux champs pulmonaires, avec une nette prédominance basale. Le semis n'a pas le caractère régulier d'une vraie miliaire, mais est constitué de micronodules irréguliers.

  Les hiles sont trabéculaires et se prolongent discrètement par un aspect réticulé vers les lobes moyens et supérieurs.

  On retrouve l'existence d'opacités inter-bronchiques évoquant soit des adénopathies soit des opacités vasculaires, et un bronchogramme aérien dépassant les limites du coeur.

  Sur le plan diagnostique, une maladie respiratoire semblant dominer le tableau pathologique de cet enfant depuis plusieurs années peut évoquer :

  . Une dilatation bronchique. Cette hypothèse n'avait pas été écartée lors de l'hospitalisation à Marseille. Cependant, il ne semble pas exister d'affection rhinosinusienne chronique ni de bronchorrhée.

  . Une mucoviscidose, mais le test à la sueur est normal à Marseille deux ans plus tôt. De plus, l'enfant a 11 frères et soeurs, dont aucun ne serait atteint de maladie respiratoire, et il souffre de constipation chronique.

  . Une hémosidérose pulmonaire.

  . Une tuberculose semble difficile à retenir, l'enfant ayant eu un BCG à l'âge de 5 ans avec contrôle positif un an après. La longue évolution de l'affection et l'âge de l'enfant ne plaident pas en faveur de ce diagnostic.

  . Un Besnier - Boeck - Schaumann.

. L'association d'une maladie respiratoire chronique ayant fait évoquer, 2 ans plus tôt, la possibilité d'une fibrose pulmonaire,
à l'existence de troubles vaso-moteurs des extrémités survenant au froid, évoquant fortement un syndrome de RAYNAUD,
à l'existence de troubles trophiques très importants,
à l'existence d'une atteinte dentaire caractérisée,

font surtout envisager la possibilité d'une sclérodermie.

BILAN DE LA MALADIE

- NFS : globules rouges 4.300.000
globules blancs 11.400
hémoglobine : 12,9 g
hématocrite : 40 %

- Vitesse de sédimentation : 23 mm à la première heure

- Biopsie cutanée :

"L'examen histologique a été pratiqué à l'aide de plusieurs prélèvements de biopsie cutanée et coloration au PAS de la réticuline, des fibres élastiques, et coloration trichromique de MASSON.
La coloration par le PAS ne montre pas de positivité, tant au niveau du tissu conjonctif qu'au niveau des vaisseaux.
La coloration trichromique de MASSON met en évidence une sclérose très importante avec une disparition presque totale des crêtes papillaires et avec une sclérose entourant les axes pilo-sébacés et sudoripares.
Le revêtement malpighien est atrophique, il présente de petits bouchons de Kératine.
La coloration des fibres élastiques à l'orcéine montre la présence d'un réseau élastique assez riche, sans anomalie importante des fibres élastiques dans le derme superficiel.
Cet aspect est donc bien compatible avec le diagnostic de sclérodermie". (Docteur LANCRET)

- Bilan pulmonaire :

. Scintigraphie pulmonaire : hypofixation au niveau de tout le champ pulmonaire gauche et du quart supérieur du poumon droit.

. Bronchoscopie : "les arbres bronchiques droit et gauche ont un aspect inflammatoire avec des éperons épaissis, notamment au niveau du tronc primaire supérieur gauche et de la lobaire supérieure droite. Tous les orifices de division segmentaire sont libres et séparés par des éperons minces".

Les cultures des sécrétions sont négatives sur le plan bactériologique.

La recherche de sidérocytes est négative dans le produit d'aspiration de la biopsie.

. Compte rendu anatomo-pathologique de la biopsie bronchique : "L'examen histologique montre au niveau des biopsies la présence d'une muqueuse épaisse, parfois exulcérée, présentant des remaniements d'hypersécrétion muqueuse en certaines zones. Les lésions les plus importantes siègent dans le chorion de cette muqueuse avec un épaississement considérable, scléreux et parfois hyalin de la basale. Le chorion de la muqueuse présente une sclérose importante avec quelques infiltrats inflammatoires lymphocytaires. L'armature élastique semble normale.
Il s'agit donc ici essentiellement de lésions de fibrose de la basale et de la sous muqueuse avec apparition de phénomènes de hyalinisation". (Docteur LANCRET).

. Epreuves fonctionnelles respiratoires :

- capacité totale ..... 1 l (- 49 %)
- capacité vitale ..... 0,5 l (- 69 %)
- volume résiduel ..... 0,49 (+ 58 %)

- VR / CT ..... 49 %
- VEMS / CV ... 82 %

En conclusion, on note des troubles ventilatoires restrictifs très importants pouvant être évalués à 50 % des valeurs théoriques.

. Les gaz du sang sont normaux au repos. A l'exercice musculaire modéré s'installe une hypoxémie : ceci permet d'évoquer un trouble de diffusion important. La diffusion libre de l'oxyde de carbone n'a pu être mesurée car la capacité vitale était trop petite.

Donc la fonction ventilatoire est très perturbée par un trouble de diffusion et une restriction importante.

. Mesure des gaz du sang capillaire artérialisé (tests d'hyperoxie) : élévation correcte de la PaO_2 de 80 à I80, mais effondrement à l'effort (80 - 100)

. Test à la sueur négatif.

- Le bilan rénal ne retrouve pas d'anomalie clinique ni biologique

- Le bilan hépatique ne révèle pas d'anomalie biologique.

- Bilan digestif :

. radio-cinéma de l'oesophage : aucune anomalie.

. radio du grêle : images de dilatations localisées sans stase.

. absence de stéatorrhée

. coproculture : pas de surinfection.

- Bilan stomatologique : il existe un mauvais articulé dentaire avec élargissement de l'espace péri-odontal.

- Bilan osseux : l'âge osseux est inférieur à 6 ans. Il existe une déminéralisation osseuse modérée. Le bilan phospho-calcique est normal.

- Bilan endocrinien :

  . thyroïdien : il n'existe aucun signe clinique d'hypothyroïdie : iode sérique total 6 µ/100 ml (nle 4 à 7)

  . surrénalien : 17 céto 3,10 mg/24 h.
  I7 OH 0,35 mg/24 h. (taux normaux)

- Bilan immunologique :

  . L'immuno-électrophorèse montre une légère augmentation des Ig G et des Ig M. Pas de paraprotéinémie.

  . La recherche d'agglutinines froides est négative.

  . Test de transformation lymphoblastique sous phyto-hémagglutinine : cellules blastiques 63 %.

- 1 antitrypsine 210 mg/100 ml

- L'amino-acidurie est normale

- Bilan psychologique : Qi 75 %

  Il existe de grosses difficultés relationnelles et un retard mental provoqué en grande partie par l'isolement prolongé de Charles dans son milieu familial.

PROBLEMES THERAPEUTIQUES ET EVOLUTION

Après de nombreux avis, on décide d'effectuer un traitement au long cours à la PIASCLEDINE * 4 cp/24 h. en y associant temporairement Péri-actine * et Indusil *

Au cours du premier mois d'hospitalisation, le résultat est spectaculaire puisque Charles prend 1 kg 500, et surtout que l'aspect des téguments, en particulier au niveau des doigts, montre une disparition des ulcérations torpides qui existaient au niveau des pulpes. Secondairement, devant l'importance des signes inflammatoires pulmonaires et la sévérité du pronostic respiratoire à court terme, on envisage un traitement corticoïde pour une période de 4 mois avec la dose de 2 mg/kg/jour de Cortancyl.
L'enfant est alors rendu à safamille.

Trois jours après sa sortie du Service, l'enfant est réhospitalisé en urgence dans un tableau très alarmant, avec collapsus, malaise précédé de violentes douleurs cervicales, dorsales et dorsolombaires, oedème palpébral bilatéral, contracture des muscles paravertébraux, douleur de l'hypochondre droit et poussée d'insuffisance ventriculaire droite.
Il s'agit en fait d'un ulcère perforé bouché chez cet enfant sous corticothérapie et le transit gastro-duodénal pratiqué 8 jours plus tard met en évidence une image d'addition minime au niveau de la petite courbure. I5 jours plus tard, tout est rentré dans l'ordre.

Après la sortie du Service, l'enfant a passé un an en aérium. La conclusion de sortie notait des poussées de surinfection bronchique encore fréquentes : l'enfant a donc un traitement antibiotique discontinu, associé à la Péri-actine et à la piasclédine.

Les tomographies faites en fin de séjour montraient "un engaînement bronchique important par des ganglions et un processus inflammatoire. Il existe également, toujours du côté gauche, un léger élargissement de l'ombre para-cardiaque. A droite, des ganglions inter-bronchiques compriment la bronche intermédiaire".

Au total, cet enfant de 9 ans est atteint de sclérodermie généralisée avec atteinte pulmonaire initiale remontant à plus de 3 ans.

A cette atteinte pulmonaire sont associées une atteinte dentaire, une atteinte cutanée avec troubles trophiques et troubles vaso-moteurs. Il n'y a ni atteinte oesophagienne ni atteinte rénale.

LA SCLERODERMIE CHEZ L'ENFANT

****

DEFINITION

La sclérodermie est une maladie relativement rare, mais elle l'est encore plus chez l'enfant que chez l'adulte.

Le terme de sclérodermie est extrêmement vaste, et il englobe de nombreuses réalités, dont les caractères communs sont essentiellement cliniques, et en particulier dermatologiques. Selon DEGOS, les sclérodermies sont catactérisées par "une induration particulière de la peau, qui peut affecter tout le tégument ou une portion limitée de celui-ci". Sur le plan anatomique, ceci correspond à une atteinte du tissu conjonctif dermique à laquelle s'associe une atrophie épidermique secondaire.

Cette définition rassemble les sclérodermies circonscrites, qui sont limitées à une portion du tégument, et les sclérodermies généralisées, atteignant tout ou presque tout le corps. Jusqu'à ces dernières années, on pensait que les formes localisées étaient des maladies purement dermatologiques, tandis qu'aux formes généralisées pouvaient s'associer des atteintes extra-cutanées, notamment viscérales, faisant le pronostic de la maladie, et posant le problème d'une atteinte du tissu conjonctif des divers organes atteints. Or, il semble à présent qu'on ait décrit des atteintes viscérales lors de sclérodermies localisées, réalisant ainsi des formes de passage entre ces deux grandes catégories, et ceci pose tout le problème de la classification des sclérodermies.

CLASSIFICATION

Aucune classification de la sclérodermie n'est satisfaisante, et il en sera ainsi tant qu'on ignorera l'étiologie de cette maladie. En effet, malgré tous les travaux entrepris jusqu'à présent, c'est là une des grandes inconnues de la sclérodermie.

Les différents auteurs qui ont étudié la sclérodermie ne sont pas d'accord sur cette classification :

- Ainsi pour DEGOS, CIVATTE, AUSSANAIRE et R. TOURAINE, on peut décrire
  - . des sclérodermies circonscrites (en plaques, en bandes, annulaires et en gouttes)
  - . des sclérodermies généralisées ou acrosclérose
  - . des sclérodermies oedémateuses

- Pour A. TOURAINE, en revanche :
  - . des sclérodermies circonscrites
  - . la sclérodermie diffuse progressive, ou sclérodermie généralisée
  - . des états sclérodermiformes enfin :

    les uns chroniques

    les autres subaigus ou aigus : c'est la cellulite sclérodermiforme extensive bénigne, comprenant le scléroedème de BUSCHKE, la sclérodermie oedémateuse de HARDY, certaines dermatomyosites, et le sclérème du nouveau-né.

- Pour DUPERRAT :

  . sclérodermies localisées
  . sclérodermies à plaques multiples
  . sclérodermies généralisées
  . scléroedème de BUSCHKE.

- Pour SIGUIER :

  . sclérodermies localisées
  . sclérodermies généralisées, comprenant d'une part la sclérodermie oedémateuse de HARDY, et d'autrepart la sclérodactylie progressive.

- Pour SPILLMANN

  . sclérodermies localisées
  . sclérodermies généralisées, dont le début correspond à la sclérodermie oedémateuse, mais qui évoluent vers l'atrophie généralisée
  . sclérose progressive ou sclérodactylie.

- Pour LE COULANT :

  . la sclérose systémique progressive de GOETZ, ancienne acrosclérose extensive
  . les sclérodermies circonscrites
  . les formes de passage, associées ou inclassables.

- Enfin, pour TUFFANELLI :

  . sclérodermies localisées : morphées
    sclérodermie linéaire comprenant la sclérodermie en coup de sabre et la sclérodermie avec atrophie faciale.

. sclérodermies généralisées (ou scléroses généralisées progressives) comportant

- l'acrosclérose
- la sclérodermie diffuse
- le syndrome de THIBIERGE - WEISSENBACH
- le CRST syndrome

Devant cette multitude de classifications, dont l'énumération est un peu fastidieuse mais montre toute la difficulté de classer une maladie d'étiologie inconnue, force nous est de choisir, et la meilleure classification nous paraît être celle de DEGOS qui rompt avec les classiques et distingue deux formes bien différentes à beaucoup de points de vue, les acroscléroses et les sclérodermies oedémateuses ou scléroedèmes.

Nous décrirons donc successivement :

. les scléroedèmes, qui sont les plus fréquents en pédiâtrie,

. les sclérodermies généralisées ou acroscléroses,

. et enfin les sclérodermies circonscrites ou localisées,

souvent rencontrées chez le jeune enfant. Pour des raisons de plus grande fréquence, nous étudierons les manifestations extra-cutanées des sclérodermies avec les sclérodermies généralisées, tout en sachant, comme nous l'avons vu plus haut, qu'on peut aussi les rencontrer dans les deux autres catégories, les formes de passage entre les unes et les autres étant nombreuses.

LES SCLEROEDEMES

Nous ne reviendrons pas sur les querelles qu'à provoquées cette affection jusqu'à ce que A. TOURAINE, en I937, réunisse sous le terme de cellulite sclérodermiforme extensive bénigne la sclérodermie oedémateuse de HARDY et le scléroedème de BUSCHKE.

Classiquement, cette affection s'observe surtout chez l'enfant après 5 ans, avec une prédominance certaine dans le sexe féminin, mais on retrouve dans la littérature des cas de scléroedème chez de très jeunes enfants, dès l'âge de 2 ans, et peut-être même chez le nourrisson ; certains auteurs (JAFFE et WINKELMANN) n'ont retrouvé aucune prédominance dans l'un ou l'autre sexe chez l'enfant.

Sur le plan clinique, l'affection débute le plus souvent brutalement, succédant volontiers à un épisode infectieux. En effet, il n'est pas rare de retrouver dans les jours ou les 2 à 3 semaines ayant précédé la maladie, soit une maladie infectieuse générale (grippe, oreillons, scarlatine), soit une infection localisée (ORL : otite, angine - CUTANEE : dermite infectieuse, érysipèle). En l'absence d'antécédent infectieux récent, on a incriminé comme circonstance déclenchante de violents traumatismes ou des facteurs psychiques ou émotionnels.

Lorsqu'une infection locale a précédé l'apparition de la maladie, il est frappant de retrouver une correspondance topographique entre cette infection et les manifestations oedémateuses.
On n'a jamais pu mettre en évidence de facteur familial, racial ni héréditaire.

L'affection réalise un syndrome essentiellement dermatologique. Elle débute dans la majorité des cas à la nuque et sur les faces latérales du cou, s'étendant en coulées centrifuges, en "tache d'huile", de proche en proche vers le visage, le thorax, la racine des membres supérieurs, et parfois même des membres inférieurs. Cette extension évolue le plus souvent pendant quelques semaines, mais peut aussi se faire très vite, en quelques jours, ou au contraire être très lente.

Alors se trouve réalisé le tableau typique, caractérisé par sa localisation au visage, au cou qui paraît large et court, presque cushingoïde, à la partie supérieure du thorax "en pélerine", à la racine des membres supérieurs, plus rarement aux lombes, à l'abdomen, à la racine des membres inférieurs ; parfois enfin l'infiltration est généralisée respectant cependant les paumes des mains et des pieds et les organes génitaux. Ce tableau est également caractérisé par son aspect : il s'agit d'un empâtement ferme, régulier, homogène, effaçant parfois, mais rarement totalement, les plis et saillies normaux des téguments. L'enfant peut à peine tourner le cou, a l'air gêné, empesé, inexpressif. En effet, le visage semble figé, ne se plisse pas, évoquant parfois un moulage de cire ou de plastique, et ressemblant à une momie. La surface de la peau semble normale, et il n'y a notamment ni atrophie, ni pigmentation, ni coloration particulière. A la palpation, on a la surprise de découvrir un oedème dur, ne donnant pas de godet à la pression du doigt, donnant l'impression d'un cartonnage ou d'une coulée de paraffine dans le tissu cellulaire sous cutané. On ne peut pas plisser la peau ni la détacher des plans sous-jacents.

L'oedème est indolore. On ne note pas de prurit. Les sécrétions sudorales sont normales, ainsi que la sensibilité superficielle. Les annexes de la peau ne sont pas touchées.

Le plus souvent, l'atteinte cutanée est isolée, sans fièvre, sans signes généraux, réalisant un syndrome uniquement dermatologique, mais ces symptômes ont pu exister pendant l'intervalle libre.
L'évolution ultérieure est souvent bénigne, comme l'affirmait A. TOURAINE, et la rétrocession de l'infiltration se fait de façon centripète, en l'espace de quelques semaines à quelques mois, même en l'absence de tout traitement. Cette évolution est souvent plus favorable et plus rapide chez l'enfant que chez l'adulte. Des récidives restent possibles.

Cette description clinique et évolutive correspond à la majorité des cas. Cependant, on retrouve parfois d'autres signes, et l'évolution n'est pas toujours aussi bonne. On a décrit en effet des atteintes associées à l'infiltration cutanée : des atteintes musculaires sous-jacentes, entraînant une impotence fonctionnelle plus ou moins importante et des myalgies, des hydarthroses, des épanchements pleuraux et péricardiques, parfois enfin des troubles nerveux et oculaires. L'atteinte musculaire est difficile à apprécier en raison de l'infiltration cutanée. L'électromyogramme est normal ou montre un tracé de type myogène. Enfin, une hypercréatinurie transitoire peut témoigner de l'atteinte musculaire. L'aspect de la peau lui-même peut être différent ; on a observé des "lilac ring" comme dans les formes circonscrites, et la peau est parfois brunâtre ou cireuse. Certains cas, enfin, évoluent de façon défavorable :

- à cause d'une évolution lente, indéfinie, ou d'une rétrocession incomplète de l'infiltration qui persiste sur la nuque et les faces latérales du cou de façon plus ou moins modérée,

- on a décrit également des transformations de l'infiltration oedémateuse en une scléro-atrophie progressive avec manifestations viscérales.

Cette forme serait une forme de passage entre les sclérodermies oedémateuses et les sclérodermies généralisées, et on la redoutera particulièrement chaque fois qu'on constatera des plaques érythémateuses à bordure plus marquée, évoquant le "lilac ring" ou des plages pigmentées et poïkilodermiques. Parmi ces formes à évolution grave, on retrouve la description d'un cas de sclérodermie oedémateuse ayant évolué en 17 jours vers la mort subite par complication pulmonaire, à laquelle s'associaient des troubles digestifs.

Les divers examens biologiques n'apportent pas grand chose et n'ont en tout cas aucune spécificité :

- leucocytes parfois légèrement élevés
- calcémie transitoirement augmentée
- accélération parfois importante de la vitesse de sédimentation
- hyperglobulinémie avec inversion du rapport sérine/globuline
- explorations endocriniennes généralement négatives
- plus intéressante, bien qu'inconstante, est l'élévation significative des anticorps streptococciques associés ou non à la présence de streptocoques A B hémolytiques dans la gorge, signalée par de nombreux auteurs.

L'examen anatomo-pathologique de la peau ne montre en règle aucune lésion de l'épiderme ni des couches superficielles du derme.

Dans les couches profondes du derme, on retrouve des dilatations vasculaires avec infiltrats lympho-histiocytaires périvasculaires discrets. Ce sont surtout les fibres collagènes qui sont altérées : elles sont dissociées, presque oedémateuses, gonflées par une substance mucoïde et dissociées par un oedème interfibrillaire et interstitiel qui apparaît sous forme de lacunes claires. Cet oedème est constitué par une substance mucoïde d'aspect parfois granulaire, colorable par les PAS, mucicarmin et bleu Alcian, métachromatique aux colorations spéciales. Au microscope électronique, les fibres collagènes ont perdu leur striation et l'oedème interstitiel a la même structure que l'acide hyaluronique.

La pathogénie de la sclérodermie oedémateuse ou scléroedème reste inconnue. Comme nous l'avons vu, on a incriminé le plus souvent un élément infectieux, mais on peut être amené à envisager la possibilité d'une hypersensibilité de la substance fondamentale à des toxines microbiennes émanées d'un foyer primitif. CURTIS et SHULACK pensent qu'à la suite d'une sensibilisation par le streptocoque ou ses toxines, il s'installe au niveau des fibroblastes (lieu de production des mucopolysaccharides) un conflit immunologique. Cette théorie repose sur des études histochimiques du derme = augmentation de certains mucopolysaccharides hydrosolubles, acide hyaluronique, chondroïtine sulfate et dermatansulfate.

LES SCLERODERMIES GENERALISEES OU ACROSCLEROSES

Bien que l'acrosclérose débutant avant la puberté soit rare, l'aspect clinique de cette maladie chez les enfants est le même que chez l'adulte mais, selon JAFFE, son étendue et son degré sont moindres. Pour DEGOS "la sclérodermie généralisée constitue une affection générale, de symptomatologie complexe, intéressant d'autres tissus que la peau et qui est du domaine de la pathologie interne". En effet, le problème majeur est ici de savoir s'il y a ou non une atteinte viscérale, et les atteintes extra-cutanées seront toutes recherchées systématiquement, certaines restant latentes relativement longtemps. Certaines de ces localisations, nous le verrons, ont essentiellement un intérêt diagnostique du moins dans leurs formes frustres, et c'est le cas de l'atteinte oesophagienne, d'autres un intérêt pronostique, et c'est le cas des atteintes cardiaque, respiratoire et rénale.

Le début se fait de façon extrêmement variable :

- parfois se trouve réalisée en quelques jours ou en quelques semaines une infiltration oedémateuse centrifuge, sans troubles vasomoteurs, ressemblant aux scléroedèmes, et pouvant même succéder comme celles-ci à un épisode infectieux. Cependant, l'évolution différencie ces deux formes : ici, après cette phase pseudo-oedémateuse, on observe des modifications de la peau qui s'amincit, se sclérose, adhère aux plans profonds et s'accompagne bientôt d'une atrophie des muscles sous-jacents. Ce mode de début est rare chez l'enfant.

- parfois cette phase pseudo-oedémateuse du début n'existe pas, et le tableau de sclérodermie diffuse ou généralisée se trouve installé d'emblée. Certains prétendent qu'alors les lésions peuvent régresser par un traitement précoce approprié.

- mais beaucoup plus fréquentes sont les sclérodermies progressives. Elles débutent habituellement aux doigts, de façon bilatérale et symétrique, et les premiers symptômes sont d'ordre vasculo-nerveux, évoquant une maladie de RAYNAUD avec des sensations de fourmillements, d'engourdissements, de crampes, et alternance de cyanose et de syncope locales. Au bout de plusieurs années d'évolution, ces crises de cyanose et de syncope des extrémités sont de plus en plus fréquentes, voire permanentes, et les doigts s'éffilent, la peau s'atrophie et adhère aux plans profonds.

Les cas de sclérodermie généralisée sont rares chez l'enfant, nous l'avons dit, et des cas familiaux ont été notés. Quelques observations de sclérodermie généralisée chez l'enfant ont été rapportées dans la littérature, notamment par VELAYOS, chez une fillette de 4 ans, et par JAFFE et WINKELMANN, à la Mayo Clinic, qui n'ont retrouvé ni facteur racial, ni association morbide, ni hérédité familiale chez leurs patients. Les symptômes débutent de 2 à 10 ans, mais le plus souvent l'enfant est vu après plusieurs mois d'évolution.

Les lésions de la peau et des muqueuses sont les plus anciennement connues, souvent les plus évidentes et les plus fréquentes.

L'association d'une vasoconstriction anormale à la sclérodermie diffuse fut d'abord rapportée par RAYNAUD lui-même, sous forme d'une communication personnelle dans la monographie d'HORTELOUP en 1865. Après le rapport de RAYNAUD, beaucoup d'autres suivirent dans la littérature française et anglo-américaine.

En 1896, HUTCHINSON nota à nouveau l'association du phénomène de RAYNAUD à l'acrosclérose, et écrivit que ces cas ne devaient pas être considérés comme des formes typiques de maladie de RAYNAUD.

En 1931, SELLEI tenta de différencier l'acrosclérose de la sclérodermie généralisée, considérant que l'acrosclérose était marquée par une atteinte primitive des mains ou des pieds et du visage, par une atteinte symétrique, par la présence habituelle de phénomène de RAYNAUD, par une sclérose des deux phalanges distales et par une évolution chronique.

Dix ans plus tard, O'LEARY et WAISMAN pensèrent que l'acrosclérose pouvait être différente d'autres formes de sclérodermie, et que le pronostic de l'acrosclérose était plus favorable que celui de la sclérodermie généralisée. GOETZ critiqua cette conception et se demanda si ces deux affections n'étaient pas après tout de simples différences dans l'évolution d'une même maladie, opinion maintenant adoptée.

C'est l'atteinte cutanéo-muqueuse qui apparaît en général la première, si bien que le dermatologue est souvent le premier consulté..

Il observe, au niveau des extrémités et surtout au niveau des mains, des doigts éffilés, rigides, durs, secs, fuselés, en "baguettes", parfois immobilisés en extension ou plus souvent en flexion, formant une griffe. La peau, de couleur gris-jaunâtre, est fine, brillante, et se colle aux plans sous-jacents; On observe parfois de fines télangiectasies ou des modifications de la pigmentation. Les ongles s'altèrent. Des ulcérations torpides, escarrotiques, des résorptions osseuses aboutissent à un véritable état de momification des extrémités digitales. Les lésions peuvent s'étendre aux mains, aux poignets et aux avant-bras. Moins fréquemment, et de façon plus atténuée, on peut observer ces mêmes lésions aux orteils, aux pieds et aux jambes.

Le cou et le visage sont plus ou moins atteints : les plis du visage s'effacent, l'expression paraît figée, les lèvres s'amincissent, et le nez se pince. La peau est amincie et présente parfois des télangiectasies. Les mouvements de la bouche sont de plus en plus gênés.

Au niveau du tronc, l'atteinte paraît plus rare chez l'enfant.

Partout où elle existe, l'atteinte cutanée traduit donc son caractère sclérodermique :

- par la coloration ivoire, blanchâtre et luisante de la peau qui est parfois légèrement pigmentée et parsemée de fines télangiectasies.

- par l'induration souvent cartonnée des téguments

- par l'atrophie

Dans les formes très intenses, tout le tégument est progressivement envahi, ce qui entraîne une impotence parfois considérable et une gêne respiratoire souvent intense.
Des pigmentations diffuses, réticulées ou ponctuées, sont fréquemment observées. Enfin, on peut observer des concrétions calcaires enchâssées dans le tissu scléreux, sous la peau, et même dans les aponévroses et les muscles, sous forme de petits nodules ou de volumineuses masses (syndrome de THIBIERGE - WEISSENBACH).
Ces formations finissent souvent par ulcérer la peau amincie et se vider de leur contenu, constitué par une bouillie calcaire d'un blanc laiteux, faite de phosphate et de carbonate de calcium.
Il semble que la coexistence de la calcinose cutanée et de la sclérodermie fut reconnue en premier lieu par WEBER en 1878. Cette association fut redécouverte et publiée des années plus tard par THIBIERGE et WEISSENBACH, qui différencièrent ces concrétions calcaires d'autres formes de calcifications cutanées, concluant "quelle ne constitue en réalité qu'une variante symptomatique de la sclérodermie, un épiphénomène au cours du processus sclérodermique". C'est à la suite de ces travaux que fut émise l'hypothèse d'une perturbation primaire du métabolisme du calcium dans la pathogénie de la sclérodermie.

Selon KAAS, comme nous l'avons vu plus haut, les lésions cutanées classiques que nous venons d'étudier furent longtemps considérées comme la marque même de la maladie ; elles apparaissent en général précocement, mais peuvent également se développer plus tard, ou ne pas être retrouvées dans quelques rares cas. Sur les 16 cas publiés par KAAS chez des enfants, dix ont été annoncés par les seules manifestations cutanées ; chez deux malades seulement, l'apparition de la sclérodermie cutanée était associée à des symptômes généraux (perte de poids, anorexie, fatigabilité).

BECKER et OBERMAYER écrivirent que la sclérodermie généralisée n'est pas seulement une dermatose, mais bien plutôt une maladie du tissu collagène de plusieurs organes et systèmes : peau, tissu sous-cutané, muscles, os et articulations, tendons et fascias, séreuses, viscères, glandes endocrines et système nerveux.

Les localisations extra-cutanées sont relativement plus discrètes ici que dans les autres maladies du collagène. Les plus graves sont les atteintes viscérales qui mettent en jeu le pronostic vital. Elles semblent de plus en plus fréquentes au cours de la sclérodermie généralisée, et ceci peut s'expliquer par deux faits :

- d'une part, l'habitude est prise à présent de toutes les rechercher systématiquement en cas de sclérodermie,
- d'autre part, les moyens et techniques d'investigation s'améliorent sans cesse.

Selon PIPER, l'évolution chez les 31 patients qu'il a étudiés était la suivante : atteinte des articulations et de la peau d'abord, puis le coeur et l'appareil gastro-intestinal et, longtemps après, les reins et les poumons étaient touchés.

Nous étudierons successivement les atteintes extra-tégumentaires et les atteintes viscérales :

- Manifestations ostéo-articulaires

En 1847, FORGET en rapporte une observation. La grande fréquence des atteintes articulaires au début ou pendant l'évolution de la sclérodermie fut rapidement reconnue, et diversement interprétée.

En 1896, DERCUM nota à la radio des mains d'un sclérodermique une diminution des interlignes des articulations interphalangiennes.

En 1898, OSLER note la survenue d'atteintes rhumatismales chez 8 patients atteints de sclérodermie.

En 1920, ADRIAN et ROEDERER conclurent à une atteinte inflammatoire initiale de la synoviale, amenant une atrophie de l'os et du cartilage. Ce n'est que récemment que des études ont confirmé la présence de synovite et de sclérose caractéristique de la synoviale dans la sclérodermie généralisée.

Bien que ne mettant pas en jeu le pronostic vital, l'atteinte ostéo-articulaire est importante et pose des problèmes cliniques et fonctionnels. Elle se manifeste essentiellement par une épiphysiolyse des phalanges, une ostéoporose diffuse ou en bandes, des arthralgies frappant avec prédilection les grosses articulations (poignets, genoux, chevilles) et, exceptionnellement chez l'enfant, des déformations identiques à celles d'une polyarthrite chronique.
On observe parfois des calcifications para-articulaires.

- L'atteinte musculaire a été observée depuis longtemps : par WESTPHALL en 1876, par LEWIN en 1895, et a été étudiée récemment par RODNAN. Les signes cliniques ne sont absolument pas spécifiques : asthénie, fatigabilité, douleurs et crampes musculaires et peuvent expliquer une certaine faiblesse des mouvements actifs et passifs des articulations. Les atteintes musculaires prédominent au niveau des zones cutanées scléreuses.

Le problème de savoir s'il existe des relations entre ces formes et les dermatomyosites n'est pas encore résolu.
L'électromyogramme, là encore, peut montrer un tracé de type myogène.

- Les atteintes de l'appareil digestif, surtout celle de l'oesophage, sont au premier rang chez l'enfant comme chez l'adulte. La survenue d'oppression après l'ingestion de nourriture (décrite par CURZIO) fut attribuée aux modifications de la peau de l'abdomen ou interprêtée comme une coïncidence.

En I903, EHRMANN émit l'hypothèse d'une atteinte du pharynx et de l'oesophage.

En I924, MATSUI conclut à une sclérose de la sous-muqueuse et à des degrés divers d'atrophie ou d'hypertrophie de la musculeuse.

En I93I, RAKE apporta ses conclusions après une autopsie. La description de l'atteinte gastro-intestinale suivit celle de l'atteinte oesophagienne. Dès I924, pourtant, KRAUSS avait décrit des modifications de la motilité intestinale, avec dilatation de l'estomac et de l'intestin. Mais HALE et SCHATZKI en I944 reprirent ces études, et GOETZ et BEVANS décrivirent l'atrophie de l'intestin et la fibrose musculaire en I945.

L'atteinte oesophagienne est remarquable par sa fréquence et sa précocité. Elle se manifeste souvent par une dysphagie d'apparition progressive, qui peut même être antérieure aux signes cutanés. On peut également observer des blocages passagers, ou même une impossibilité totale d'alimentation.

Cette atteinte de l'oesophage est assez souvent latente et on a alors recours à un examen radiologique systématique (transit oeso-gastroduodénal en décubitus dorsal). Le radio cinéma est toujours indispensable.
A la suite de travaux récents, et notamment ceux de SIGUIER en I966, les constatations radiologiques ont permis de classer l'atteinte oesophagienne en 4 principaux stades :

- Stade O : intégrité de l'oesophage
- Stade I, le plus fréquent : diminution des ondes péristaltiques, et chute lente et retardée de la baryte.
- Stade II, les ondes péristaltiques ont diminué presque complètement ou même totalement, traduisant ainsi l'envahissement de l'organe par la sclérose ; pas de passage de la baryte au niveau du cardia en décubitus ; reflux gastro-oesophagien quasiment constant.
- Stade III, complications à type de sténose, d'oesophagite ou d'ulcères.

La fibroscopie est rarement pratiquée, surtout chez l'enfant, et elle nécessite beaucoup de précautions. Elle permet de voir l'oesophagite souvent associée à la sclérose et de faire une biopsie. Elle est impossible en cas d'atteinte buccale.

Les signes d'atteinte gastro-intestinale sont beaucoup plus rares.

On peut retrouver des douleurs abdominales, des troubles du transit (météorisme - diarrhées), une anorexie, exceptionnellement des nausées ou des vomissements, parfois enfin un syndrome de malabsorption dont le signe essentiel est une diarrhée graisseuse, parfois enfin un syndrome occlusif.

Des atteintes de la langue peuvent être notées, gênant la déglutition et la mastication.

Les atteintes dentaires sont également notées assez fréquemment. Il s'agit le plus souvent d'une atteinte des ligaments alvéolo-dentaires découverte radiologiquement avec élargissement de l'espace péri-odontal, mais cliniquement cette atteinte peut se traduire par une parodontose avec alvéolyse.

- Les manifestations respiratoires sont au moins aussi fréquentes chez l'enfant que les précédentes.

La dyspnée et la toux observées chez certains sclérodermiques furent longtemps attribuées à la sclérose cutanée thoracique (HARLEY I877), ou, selon BINZ (I864), à l'augmentation du volume vasculaire des poumons.
En I889, HOPPE et SEYLER notèrent une diminution de la capacité vitale dans la sclérodermie, et FINLAY décrivit des lésions pulmonaires dans plusieurs sclérodermies. La première observation détaillée fut rapportée par NOTTHAFFT en I898, mais c'est MATSUI qui confirma l'existence d'une fibrose pulmonaire en I938, et GETZOWA décrivit les caractéristiques anatomo-pathologiques et histologiques du poumon sclérodermique. En I94I, MURPHY, KRAININ et GERSON décrivirent les modifications radiologiques observées ; la même année, LINENTHAL et TALKOV rapportèrent trois cas de fibrose pulmonaire révélée lors d'un examen radiologique.
LLOYD et TONKIN, en I948, reprirent toutes ces observations et établirent la fréquence de l'atteinte pulmonaire dans la sclérodermie généralisée. Le développement de cancers bronchiolaires chez des patients atteints de fibrose pulmonaire dûe à la sclérodermie généralisée fut décrit pour la première fois en I953.

Selon la Société Royale de Médecine de Londres, les altérations pulmonaires ne surviennent que tardivement au cours des sclérodermies très étendues et évoluées, ce que confirme l'étude de TUFFANELLI portant sur 727 cas.

Dans la majorité des cas, les manifestations respiratoires suivent donc les modifications cutanées, mais il est important de savoir qu'elles peuvent aussi inaugurer le processus morbide de façon exceptionnelle, posant alors des problèmes diagnostiques : le diagnostic reste ignoré et la maladie non décelée jusqu'à l'apparition d'autres signes plus caractéristiques.
La fréquence de cette atteinte respiratoire est moindre chez l'enfant que chez l'adulte, et on ne retrouve dans la littérature aucun cas d'atteinte pulmonaire initiale chez l'enfant de moins de 10 ans.

Cliniquement, l'atteinte respiratoire se manifeste surtout par une dyspnée - dyspnée d'effort seulement au début, puis dyspnée apparaissant même au repos - et une toux, le plus souvent non productive et persistante, parfois aussi produisant une expectoration mucopurulente. Apparaît ensuite une orthopnée.

L'auscultation retrouve rarement des signes objectifs : parfois des signes d'emphysème, parfois des râles humides dans des zones limitées, le plus souvent aux bases.

Mais avec la progression de l'insuffisance respiratoire, les signes d'hypertension pulmonaire deviennent évidents, et on arrive à une défaillance cardiaque droite.

La pleurésie reste exceptionnelle.

Cependant, les signes cliniques ne sont pas fréquents, et une atteinte pulmonaire peut être radiologiquement visible même en l'absence de tout signe clinique pulmonaire subjectif ou objectif.

Les aspects radiologiques les plus fréquents sont une micronodulation ou réticulo-nodulation diffuse, ou plus souvent localisée aux bases, l'aspect dit "en rayon de miel" étant très exceptionnel.

On a signalé aussi des calcifications parenchymateuses bilatérales. Il est parfois difficile de différencier la fibrose pulmonaire de la sclérodermie de celle d'autres affections.

L'atteinte pulmonaire est présente dans un tiers ou la moitié des cas examinés à la radio. De plus, même en l'absence de toute atteinte clinique ou radiologique, on trouve parfois des modifications des explorations fonctionnelles respiratoires. C'était le cas de petits malades de la Mayo Clinic, que rapportent JAFFE et WINKELMANN : ils avaient une diminution de la capacité vitale avec un examen pulmonaire clinique et radiologique normal. C'est dire l'intérêt d'une étude systématique de la fonction respiratoire, car l'atteinte pulmonaire peut être entièrement latente.

Selon ORABONA, la fonction ventilatoire peut être perturbée par l'atteinte cutanée et musculaire du thorax, qui limite les mouvements de la cage thoracique ; par l'atteinte du diaphragme ; par la plèvre fibreuse qui comprime le parenchyme ou par la fibrose diffuse péri-bronchiolaire. Cependant, cette fonction ventilatoire est moins perturbée que les échanges gazeux. En effet, les échanges gazeux peuvent être modifiés par l'épaississement des septa alvéolaires ou par les modifications vasculaires qu'on observe dans la sclérodermie.

La capacité vitale est diminuée. La capacité totale inchangée ou diminuée. Le volume résiduel est augmentée, ainsi que le rapport VR/CT. La compliance thoracique est diminuée.

On observe donc souvent un syndrome restrictif pur, avec ou sans syndrome obstructif lié à une surinfection pulmonaire. La diffusion libre de l'oxyde de carbone est diminuée de façon intéressante. En effet, c'est un signe plus sensible et plus précoce que les anomalies radiologiques et que la mesure de la capacité vitale pour apprécier l'atteinte pulmonaire. C'est la traduction la plus fidèle de la lésion anatomo-pathologique essentielle : le bloc alvéolo —capillaire dû à la fibrose.

Les gaz du sang montrent souvent une hypoxémie avec normocapnie. On a décrit une désaturation du sang artériel périphérique résistant à l'administration d'oxygène, et on pense que cette hypoxémie est due à la perfusion de parties de poumon hypoventilées ou au shunt veino-artériel du poumon.

Selon PARIENTE, il ne semble pas y avoir de corrélation entre la gravité de l'atteinte pulmonaire, le sexe, l'âge, le degré de l'atteinte cutanée, l'importance des autres manifestations viscérales (oesophagienne notamment) ni la durée d'évolution de la maladie.
Cependant, beaucoup d'auteurs insistent actuellement sur 2 notions importantes :

- la précocité de l'atteinte fonctionnelle respiratoire,

- la sévérité de cette atteinte à partir du moment où apparaissent les signes cliniques. Leur survenue, tardive dans la maladie, doit donc être considérée comme de mauvais pronostic. L'évolution serait alors très rapidement sévère, et, selon SILTZBACH, le délai moyen entre leur apparition et la mort est de moins d'un an.

Chez l'enfant, on n'oubliera pas que ces manifestations respiratoires peuvent entraîner certains épisodes pulmonaires d'allure infectieuse à répétition.

- Les manifestations cardio-vasculaires sont fréquentes également.

En I895, LEWIN et HELLER publièrent les résultats de 28 autopsies de sclérodermiques ; dans 6 cas furent retrouvées des altérations myocardiques ou péricardiques.

VON NOTTHAFFT, un peu plus tard, décrivit en détail les modifications myocardiques de la sclérodermie généralisée. Malgré cela, l'association ne fut pas établie jusqu'en I943, quand WEISS, STEAD, WARREN et BAILEY présentèrent 9 observations avec étude clinique, radiologique et électrocardiographique, ainsi que les observations post-mortem de deux des patients. Ils conclurent que les lésions myocardiques faisaient partie intégrante de la sclérodermie.

Contrairement à ce qu'on observe chez l'adulte, l'hypertension artérielle maligne est ici exceptionnelle. Par contre, l'atteinte myocardique est relativement fréquente, et elle se manifeste à la radio par la découverte d'une cardiomégalie, et à l'électrocardiogramme par des anomalies électriques. Elle peut réaliser à l'extrême un tableau classique d'insuffisance cardiaque répondant mal au traitement habituel de celle-ci.

L'envahissement cardiaque au cours de la sclérodermie généralisée est un facteur de mauvais pronostic également, tout comme

- L'atteinte rénale. En effet, selon divers auteurs, l'atteinte cardio-vasculaire et l'atteinte rénale sont très tardives dans l'évolution de la sclérodermie généralisée, et de la plus haute gravité (la mort surviendrait quelques semaines à 2 ans au plus après le début de l'atteinte cardiaque).

AUSPITZ, en I863, rapporta une observation d'atteinte rénale au cours d'une sclérodermie, mais dit qu'il n'y avait pas de preuve évidente d'une relation entre l'atteinte rénale et l'atteinte cutanée.
Jusqu'à ces dernières années, la survenue d'une affection rénale était simplement considérée comme un épiphénomène, une complication inhabituelle de la sclérodermie.
En I938, MATSUGI et YA-SHU décrivirent l'histologie de l'atteinte rénale.
En I952, MOORE et SHEEHAN mirent en évidence les lésions histologiques caractéristiques.

Il est rare de déceler l'atteinte rénale par les examens biologiques habituels. De même, les petits patients n'ont pas de manifestation clinique d'affection rénale jusqu'aux stades les plus tardifs de la maladie. Il existe simplement parfois une albuminurie.
La forme classique de l'atteinte rénale sclérodermique est faite d'une hypertension maligne, d'insuffisance rénale aigue avec azotémie, et elle est rapidement mortelle.

On retrouve dans la littérature des cas de décès par insuffisance rénale aigue après administration de corticoïdes : la corticothérapie peut être dangereuse dans la sclérodermie, et il semble qu'elle puisse même provoquer l'apparition d'une lésion rénale. Cette opinion de TUFFANELLI n'est pas universellement admise, mais beaucoup d'auteurs la partagent, et en tout cas la prudence impose de renoncer à la corticothérapie en cas de suspicion de lésion rénale.
Il semble que l'atteinte rénale soit très fréquente sinon constante (LEINWAND) du point de vue anatomique.

- Des lésions oculaires ont été retrouvées au cours des sclérodermies : il s'agit de lésions de l'appareil lacrymal avec rétrécissement des canaux excréteurs.

- L'évolution de la sclérodermie généralisée est éminemment chronique. Elle apparaît cependant relativement bénigne chez l'enfant en règle générale. Le pronostic fonctionnel, lui, est souvent péjoratif ; le pronostic vital est très difficile à juger chez l'enfant, cependant plusieurs cas de décès ont été signalés (KAAS) par atteinte pulmonaire, cardiaque ou rénale.

Toutes les sclérodermies généralisées ne sont doncpas stéréotypées. Les manifestations viscérales ne sont pas toujours présentes, et de plus on peut voir l'une ou l'autre sans voir obligatoirement toutes ces atteintes viscérales ensemble.

Enfin, nous l'avons vu, une atteinte pulmonaire initiale, comme chez notre petit patient, est une forme particulière de sclérodermie généralisée dont le diagnostic est souvent tardif. Enfin, on peut trouver des formes associées à d'autres collagènoses, lupus ou dermatomyosite, qui auraient classiquement un meilleur pronostic.

- Sur le plan biologique, on est encore à la recherche du critère bio-immunologique qui signerait l'affection de façon formelle.
  En effet, les examens biologiques courants ne révèlent aucun élément spécifique, et ils n'ont de plus aucune valeur pronostique.

  - la vitesse de sédimentation est souvent modérément accélérée
  - le bilan phospho-calcique est normal
  - les dosages endocriniens sont normaux (métabolisme de base 17 OH et 17 cétostéroïdes)
  - la numération-formule sanguine, en règle normale, montre parfois une anémie normochrome modérée
  - l'électrophorèse des protides sanguins montre souvent une hypoalbuminémie, une hyper γ et α_2 globulinémie, et parfois une inversion du rapport albumine/globuline.
    L'hyper γ globulinémie a été fréquemment notée.
    L'Ecole de Varsovie, avec Madame JABLONSKA, a étudié l'électrophorèse de la sclérodermie diffuse et a noté une augmentation de la sé omucoïde et des immunoglobulines, une diminution de la globuline B_2, la globuline α_2 M étant parfois aussi en augmentation. Mais ces auteurs considèrent que ces résultatsont un intérêt plus pronostique que diagnostique.

- l'élévation des aldolases, l'élévation de la créatinurie, quand elles existent, sont le reflet de l'atteinte musculaire. Mais c'est surtout vers les facteurs immunologiques que se sont orientées les recherches : en effet, après la découverte, au cours du lupus érythémateux aigu du phénomène de HARGRAVE et de la présence d'anticorps antinucléaires, ces techniques ont été appliquées à la sclérodermie, mais avec moins de succès.

. On sait qu'au cours du lupus érythémateux on peut retrouver trois types d'anticorps :

  - les anticorps antinucléaires globaux
  - les anticorps anti DNA spécifiques
  - les anticorps anti nucléoprotéines, présents dans 90 % des cas.

Au cours des sclérodermies, on peut retrouver des anticorps antinucléaires globaux dans un certain nombre de cas, mais à des taux moindres que dans le lupus. Les facteurs antinucléaires sont présents dans 80 à 90 % des cas dans le lupus érythémateux disséminé, dans 60 % des cas de sclérodermie généralisée, et dans 30 % des polyarthrites rhumatoïdes, selon la plupart des travaux.

Dans la sclérodermie, en outre, ils ont les caractères suivants :

  - faible taux sérique
  - appartenance habituelle à l'une ou l'autre des 2 classes immunoglobuliniques dont en particulier les IgM.
  - faible capacité à fixer le complément
  - réactivité préférentielle pour un antigène nucléaire de distribution mouchetée en immunofluorescence
  - souvent aspect antinucléolaire.

Il est impossible actuellement de préciser la relation entre leur présence et la durée d'évolution de la maladie.
On peut parfois retrouver, à des taux très faibles, des anticorps anti DNA

- le facteur rhumatoïde est assez fréquemment retrouvé dans la sclérodermie
- enfin, on peut observer de fausses positivités des réactions sérologiques syphilitiques.

Ces anomalies immunologiques, discrètes et dissociées dans l'ensemble, ne permettent absolument pas de connaître l'évolutivité de la maladie, ni de faire un pronostic.

Récemment des anomalies du caryotype ont été mises en évidence de manière quasi constante, et il serait intéressant d'étudier les caryotypes de tous les sclérodermiques. HOUSSET et EMERIT ont décrit pour la première fois en 1969 des anomalies chromosomiques sur les lymphocytes du sang au cours des sclérodermies. Ces anomalies sont à type de cassures ou de lacunes, ou de fragments acentriques, ou de chromosomes dicentriques ou en anneaux, ou d'autres variétés de chromosomes remaniés.

En fait, ces troubles sont diffus et peut-être même généralisés : ils n'existent pas seulement dans les lymphocytes du sang, mais aussi en particulier dans les cultures cutanées.

La nature et la cause de ces anomalies chromosomiques sont inconnues, et leur signification discutée. Selon certains auteurs, il n'est pas exclu qu'elles soient le témoin de l'infection virale qui a été discutée dans l'étiologie de la sclérodermie après la découverte de particules virales.

Enfin, de nombreuses études actuellement s'intéressent à la substance fondamentale et aux divers mécanismes perturbés dans la sclérodermie.

Selon les spécialistes du symposium de Paris en I969, les anomalies de la substance fondamentale mésenchymateuse interfibrillaire sont remarquables = au stade initial d'oedème, l'histochimie permet de mettre en évidence un oedème mucoïde sans activation de fibroblastes au niveau du chorion. Cet oedème est riche en mucopolysaccharides acides et, en particulier, en sulfate de chondroïtine B . Dès que la sclérose avec formation de fibres collagènes débute, l'oedème mucoïde, de même que les mucopolysaccharides, disparaît. Ces anomalies sont à confirmer, mais c'est sans doute de ces études sur la substance fondamentale que nous pouvons espérer mieux comprendre et par là-même mieux traiter cette affection. De nombreuses études histologiques et anatomo-pathologiques ont été entreprises dans la sclérodermie.

Au niveau de la peau, on observe au début des "infiltrats inflammatoires, lymphocytaires, disposés autour des vaisseaux et entre les faisceaux collagènes, descendant dans le tissu cutané et déterminant une altération des cellules graisseuses. En même temps, on note une endothélite et une prolifération conjonctive du derme.
Cet état évolutif aboutit à une condensation et à une dégénérescence des faisceaux conjonctifs avec disparition de ceux-ci en des zones plus ou moins étendues. En même temps, des tractus fibreux amarrent la peau au plan aponévrotique, les annexes sont détruites et l'épiderme s'atrophie plus ou moins, la basale formant une ligne à peine ondulée. Le tissu élastique est conservé, mais tassé. Les nerfs ont leur gaîne épaissie, mais ils sont peu ou pas altérés". (AUSSANAIRE et TOURAINE).

Le microscope électronique montre des fibres conjonctives pathologiques, inégales, de petit diamètre, de structure altérée ; on observe aussi dans les fibroblastes eux-mêmes la naissance de ces fibres anormales.

"Le principe pathogénique essentiel des altérations cutanées de la sclérodermie progressive paraît en rapport avec une néoformation anormale des fibres collagènes, sans multiplication concommitante des fibroblastes. Les examens au microscope électronique ont établi la réalité de cette hypothèse. Ils ont montré que, lors de la néoformation du collagène, les fibrilles minces sont les premières à apparaître. Dans le tissu conjonctif embryonnaire (téguments, tendons, sclérotiques) ou lors d'un état pathologique avec fibroplasie importante on voit en effet d'abord des fibrilles collagènes très minces qui s'épaississent progressivement en vieillissant" (BRAUN - FALCO)

"La mesure de l'épaisseur des fibrilles sur une coupe transversale des fibres collagènes permet d'obtenir le profil caractéristique du diamètre moyen. L'épaisseur des fibrilles collagènes, pour des téguments normaux d'adulte, n'est, le plus souvent, que de 800 à 900 Å en moyenne. Dans la sclérodermie diffuse progressive et la sclérodermie circonscrite, on observe par endroits un déplacement surprenant vers la gauche du diamètre des fibrilles collagènes, ce qui traduit une multiplication pathologique des fibrilles collagènes minces. Ces constatations permettent de plaider en faveur d'un accroissement de la fibrillogènèse dans les deux formes de sclérodermie" (BRAUN - FALCO)

"Il faut encore relever le fait que la périodicité de la striation des fibrilles collagènes, de même que la disposition antiparallèle des fibrilles avoisinantes sont normales dans les deux formes de sclérodermie. La diffraction aux rayons X et les analyses chimiques du collagène n'ont pas encore, jusqu'ici, montré d'anomalies pathologiques". (BRAUN - FALCO)

Les mêmes altérations du collagène peuvent être retrouvées dans tous les viscères, mais il faut signaler également l'importance des lésions vasculaires, et des altérations des ganglions sympathiques.

Au niveau des poumons, les constatations d'autopsie ont été décrites en détail par GETZOWA et par WEISS. Les lésions anatomiques consistent en un épaississement fibreux des cloisons conjonctives qui séparent les alvéoles. Celles-ci peuvent être le siège d'une dilatation bulleuse quasi emphysémateuse. Dans certains cas, l'endothélium disparaît, et la lumière est envahie par une fibrose extensive ou par des proliférations à point de départ bronchiolaire.
Une endartérite pulmonaire peut ou non être présente.

- La pathogénie reste très obscure, entravée notamment par l'impossibilité de reproduire la maladie chez l'animal.

De nombreuses hypothèses ont été soulevées ; certaines étant aujourd'hui du domaine du folklore.

- L'étiologie infectieuse ne s'appuie sur aucune constatation bactériologique ou expérimentale patente : le sclérobacille, isolé en I947 par WUERTHELE - CASPE dans le sang, le tissu nasal et l'expectoration de sclérodermiques, a une valeur bien discutable.

- Les théories endocriniennes avancées furent multiples :

. l'association à la sclérodermie d'une maladie de BASEDOW ou d'un myxoedème, la modification du métabolisme de base et l'action de l'extrait thyroïdien parfois retrouvées, ont pu mettre l'accent sur la thyroïde.

. la théorie parathyroïdienne a connu beaucoup plus de faveur, basée sur les troubles du métabolisme calcique rencontrés dans de nombreux cas de sclérodermie : dépôts calcaires, ostéoporose, troubles de la calcémie, et sur les expériences tentées chez le rat avec la parathormone.
Tout ceci conduisit certains auteurs (tel LERICHE) à envisager l'hypothèse d'une hyperparathyroïdie, et à proposer comme traitement la parathyroïdectomie, qui donna quelques résultats mais fut abandonnée en raison de ses demi-échecs et surtout du risque inhérent à l'intervention elle-même. De plus, les dépôts calcaires se voient ailleurs que dans la sclérodermie, et les modifications de la calcémie sont très inconstantes.

. la théorie ovarienne avait été appuyée sur l'influence de la ménopause et l'action des androgènes ; en fait, les expérimentations n'ont pas été concluantes, et en outre la puberté n'influe guère sur l'évolution de la sclérodermie chez l'enfant.

. la théorie surrénalienne avait été avancée en raison des troubles de la pigmentation parfois présents et de l'asthénie. En fait, les tests biologiques ne sont pas convaincants, et la cortisone a un effet qui n'est pas miraculeux. Enfin, on n'a jamais décelé de lésion anatomique des surrénales.

- Le rôle du couple diencéphalo-hypophysaire a été mis en cause vu l'association possible à un syndrome hypophysaire. On a également parlé de troubles psycho-somatiques.

- L'atteinte du système nerveux a été envisagée à cause de la topographie radiculaire qu'affectent certaines lésions ; en fait, cette distribution est loin d'être fréquente.

- Beaucoup plus importante est l'hypothèse de l'atteinte du système nerveux autonome, qui a conduit à la théorie vasculaire et sympathique. En sa faveur, on retrouve le début à type de maladie de RAYNAUD si fréquent dans la sclérodermie généralisée, la fréquence de l'instabilité vasomotrice, l'amélioration donnée par les interventions sur le sympathique (sympathectomies) et la découverte de lésions nettes des ganglions sympathiques.

D' Après une récente communication, LORTAT, JACOB et COLL ont tiré de leurs constatations cliniques et histologiques concernant l'atteinte oesophagienne sclérodermique des arguments susceptibles de renforcer la théorie nerveuse de la maladie. En effet, la topographie métamérique de celle-ci, les lésions anatomo-pathologiques touchant à la fois les muscles lisses, leur innervation sympathique et les centres rachidiens leur donnant naissance, paraissent constituer des arguments de poids en faveur de l'origine neurogène de la sclérodermie, toujours d'après LORTAT, JACOB, mais cette notion est très contestée.

- Une transmission génétique a été réfutée par Madame JABLONSKA. Elle avait été émise devant l'existence de plusieurs cas de sclérodermie familiale. Ces cas sont très rares, et ne constituent pas une indication acceptable de transmission génétique.
Dans leur étude d'une sclérodermie familiale, CAMUS et COLL conclurent : "si l'on admet la réalité d'une transmission génétique, elle semble se faire sur le mode dominant, la maladie ne sautant pas de génération... Des facteurs génétiques ne semblent jouer qu'exceptionnellement un rôle à l'origine de la sclérodermie, mais une fragilité héréditaire des chromosomes pourrait, éventuellement, exister dans la famille des malades".

- L'étiologie virale a été avancée surtout depuis les travaux de GYÖRKEY : des structures filamenteuses cytoplasmiques ressemblant à des paramyxovirus furent trouvés dans les cellules du tissu vasculaire endothélial du rein, la peau et les leucocytes circulants de patients atteints de lupus érythémateux disséminé (52 cas), mais aussi de sclérodermie généralisée (4 cas).

L'équipe de KUDEJKO a également cru voir en microscopie électronique des particules virales dans les tissus et les vaisseaux de sclérodermiques, mais ces constatations, comme celles de GYÖRKEY, demandent à être confirmées.

- Mais depuis quelques années, on envisage la maladie comme une affection auto-immune du tissu collagène, et cette hypothèse a déjà soulevé les plus vives discussions. Cette idée repose sur divers arguments :

. l'apparente uniformité des lésions anatomiques des différentes collagénoses encore que l'hyperplasie collagène de la sclérodermie soit assez particulière à l'intérieur de ce groupe.

. une certaine parenté clinique avec les dermatomyosites et les lupoviscérites.

. l'existence parfois, et même rarement chez les adultes sclérodermiques de cellules LE et d'anticorps antinucléaires.

. l'association de sclérodermies avec d'authentiques maladies auto-immunes : thyroïdite, syndrome de SJÖGREN

Si de tels faits sont effectivement troublants, pour beaucoup d'auteurs leur inconstance ne permet pas d'affirmer une origine immunologique.
En effet, il n'y a pas dans la sclérodermie la très belle corrélation qui existe dans le lupus entre le taux des anticorps antinucléaires et le taux du complément. Or cette corrélation semble un argument de première importance pour distinguer, selon les immunologistes, le rôle des anticorps antinucléaires au cours des maladies lupiques et sclérodermiques.

Les immunologistes réunis lors du symposium international de Paris ont déclaré qu'à leurs yeux, la sclérodermie n'est pas une maladie auto-immune.

- D'après MOULIAS, "la persistance de la stimulation antigénique est nécessaire à l'entretien de la maladie. Le fait qu'il puisse s'agir parfois d'un auto-antigène n'est pas suffisant à cet "auto-entretien". Une auto-immunisation provoque en règle une affection aigue, transitoire, qui ne se perpétue pas spontanément. Il est nécessaire que subsiste un facteur de stimulation aboutissant à une libération excessive d'antigène et, éventuellement, une activité adjuvante. D'où la faveur des hypothèses accusant des infections à virus lents.
Les anomalies de la réponse immunitaire humorale ont été surtout étudiées au cours du lupus érythémateux disséminé et de la polyarthrite rhumatoïde. Il est probable qu'il faut rechercher dans les collagénoses des modifications à la fois de l'immunité humorale et cellulaire, et les collagénoses, comme toute la pathologie immunitaire, devraient être analysées à l'avenir en fonction des relations entre immunité cellulaire et humorale envers l'antigène apparemment responsable.

Les infections à virus lents constituent ainsi l'hypothèse la plus à la mode quant au facteur déclenchant la réponse immunitaire anormale. En faveur de ce mécanisme on retrouve la persistance du facteur déclenchant qui assure le caractère apparemment "auto-entretenu" par la libération régulière d'antigènes viraux ou d'auto-antigènes cellulaires.

La découverte de l'antigène Australie dans de nombreux cas de péri-artérite noueuse vient aussi en faveur de cette hypothèse". Mais la nature réellement virale des inclusions viruslike est encore discutée et, d'autre part, la susceptibilité de certains individus à ce type d'infection pourrait elle-même dépendre d'un terrain génétique particulier.

- Enfin, certains faits permettent d'envisager l'intervention de troubles métaboliques. NISHIMURA, en 1958, retrouve chez 59 malades porteurs de collagénoses diverses, dont la sclérodermie, un trouble du métabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine, aboutissant à l'élimination d'acide 2-5 dihydroxyphénylpyruvique et d'acide homogentisique. 36 de ces malades auraient été améliorés par un régime pauvre en phénylalanine et en tyrosine. De plus, il existe des observations de phénylcétonurie avec manifestations cutanéo-musculaires sclérodermiformes, et chez ces malades le régime pauvre en phénylalanine a entraîné une amélioration des lésions dermatologiques. Ces faits suggèrent qu'il existe, exceptionnellement semble-t-il, une relation directe entre les modifications cutanées et les métabolites anormaux présents en particulier dans la phénylcétonurie.

LES SCLERODERMIES CIRCONSCRITES s'observent fréquemment chez l'enfant.

A la Mayo Clinic, de I930 à I954, sur I9I sclérodermies localisées, 34 % ont débuté avant IO ans.

L'histoire de la sclérodermie localisée est marquée par une confusion dans sa nomenclature, sa différenciation de la lèpre, et ses relations avec les affections cutanées généralisées.

En I854, ADDISON décrivit la sclérodermie en bandes (qu'il appela chéloïde vraie). En I868, FAGGE rapporta la morphée à la sclérodermie.

Les lésions de morphée furent examinées au microscope pour la première fois par CROCKER en I880.

La coexistence de sclérodermie généralisée et de sclérodermie localisée (ou le développement de formes généralisées chez des patients à maladie initialement localisée) fut notée par de nombreux auteurs, y compris CROCKER, et contrairement à l'opinion de DUHRING.

La prédominance féminine est là aussi constante : 3 filles pour un garçon dans la littérature. L'âge de début de la maladie est compris entre 4 et I3 ans, encore que des formes plus précoces aient été signalées. Dans de rares cas un tableau infectieux est retrouvé dans les jours précédant le début de la maladie sans que l'on puisse incriminer un rôle déclenchant.

Les sclérodermies circonscrites sont classées en quatre types, suivant leur aspect morphologique que nous décrirons brièvement :

- Sclérodermies en plaques ou morphées : on observe au début, et de façon spontanée, une tache érythémateuse, d'un rose lilacé, qui va rapidement blanchir et s'indurer en son centre ; une bordure lilacée représentera à elle seule le stade érythémateux. La plaque évoluée de sclérodermie se présente

sous l'aspect d'une tache blanc nacré ou jaune cireux, d'une dureté ligneuse, entourée d'un anneau mauve ou lilacé plus ou moins large : le "lilac ring". Sur la plaque, chute des poils, sécheresse cutanée, hypoesthésie. Son évolution est indéfinie ou régressive.

. Sclérodermies en bandes : la bande scléreuse est saillante, plane ou déprimée en gouttière, pouvant adhérer aux plans musculaires sous-jacents, gênant ainsi les mouvements. Le lilac ring est plus ou moins complet. Le trajet des bandes peut parfois correspondre à un trajet nerveux.

. Sclérodermies annulaires : exceptionnelles, voire douteuses. Elles semblent avoir été confondues avec les brides annulaires des enfants, congénitales et vraisemblablement d'origine amniotique.

. Sclérodermies en gouttes, tout aussi exceptionnelles chez l'enfant. Absence fréquente de sclérose, sur laquelle prédomine souvent le caractère atrophique de la lésion.

L'étiopathogénie reste ici également très mystérieuse.

Les associations ou les passages sont possibles entre formes localisées et formes généralisées, et des atteintes viscérales ont été observées lors de morphées.

T R A I T E M E N T

****

Les traitements des sclérodermies sont très nombreux, basés sur les diverses hypothèses pathogéniques de la maladie, et leur multiplicité même démontre leur manque d'efficacité.

En effet, le traitement des sclérodermies reste dans l'ensemble effroyablement décevant.

Dans les sclérodermies oedémateuses, il est très difficile de juger l'action d'une thérapeutique puisque, nous l'avons vu, l'évolution est le plus souvent spontanément favorable.

Cependant, s'appuyant sur la théorie infectieuse, de nombreux auteurs ont utilisé une antibiothérapie à fortes doses, qui semble hâter l'évolution favorable, pénicilline par voie intra-musculaire notamment.
L'acide triméthylcolchicinique est en règle inefficace.
La corticothérapie générale a pu être utilisée en l'absence d'atteinte rénale dans des cas où les lésions continuaient à progresser après plusieurs semaines, même avec l'antibiothérapie. Mais on doit être prudent dans l'interprétation de l'action de ces divers traitements, nous l'avons vu.

Dans les sclérodermies généralisées, de très nombreux traitements ont été essayés, et ils sont dans l'ensemble bien décevants.

. Une antibiothérapie générale s'impose selon divers auteurs : pénicilline, auréomycine en particulier.

. Le bismuth, l'huile iodée, la méthionine, les antihistaminiques, l'acide paramino-benzoïque, la vitaminothérapie (vitamines A et E), l'acide triméthyl colchicinique ont été utilisés.

. Les chélateurs non calciques (EDTA) ont eu quelques succès à leur actif : diminution des phénomènes vaso-moteurs et des ulcérations torpides, amélioration de l'état général (JAFFE).

. L'opothérapie thyroïdienne et la parathyroïdectomie ont été tentées, mais celle-ci a été presque abandonnée en raison de l'inconstance et de la brièveté de ses résultats, et des dangers inhérents à l'intervention elle-même.

. Les médications anti-inflammatoires, phénylbutazone et corticoïdes, ont été largement utilisés.
La corticothérapie possède à son actif une action freinatrice sur l'évolution de la sclérose cutanée et viscérale, semble-t-il, mais très inconstante et toujours incomplète. En dépit des doses de corticoïdes, l'expérience n'a jamais montré de modification clinique ni radiologique.
D'autre part, les dangers de la corticothérapie au long cours sont bien connus : accoutumance, infections secondaires, ostéoporose, diabète, trouble mentaux et ulcères duodénaux. On ne devra donc pas utiliser systématiquement la corticothérapie dans les sclérodermies généralisées, sauf si des manifestations extra-cutanées, en particulier pulmonaires, y invitent de façon formelle. Il ne faut pas oublier la contre-indication à la corticothérapie en cas de lésion rénale. Néanmoins, cela reste un des traitements admis aujourd'hui dans les sclérodermies.

. Les antimalariques de synthèse ont été utilisés également, mais ils n'ont aucune efficacité.

- Les vasodilatateurs ont été très souvent employés, surtout en présence de phénomène de RAYNAUD (novocaïne par voie endoveineuse par exemple), ainsi que l'aldomet, mais les résultats sont assez décevants.
- Des interventions sur le sympathique ont également été tentées, avec des résultats plus ou moins bons : il semblerait que les résultats soient meilleurs quand la sympathectomie est faite précocément.
- Enfin, très récemment, on a utilisé les antimitotiques et immunosuppresseus, en se basant sur la responsabilité, non encore prouvée, de phénomènes immunologiques dans la sclérodermie. Actuellement, l'échec semble total, et ces médicaments sont à utiliser avec précaution.
- Les soins locaux sont de toute façon utiles : massages, physiothérapie, balnéothérapie, rééducation fonctionnelle.

Nous ferons une place à part, dans tous ces traitements proposés pour la sclérodermie généralisée, aux travaux du Professeur THIERS : BAHRS et WULZEN avaient mis en évidence, chez le cobaye, le syndrome carentiel d'un facteur essentiel d'assouplissement dont les manifestations suggèrèrent à THIERS un rapprochement avec certaines maladies humaines, et notamment la sclérodermie. Il pensa utiliser dans le traitement de ces malades ce facteur d'assouplissement identifié comme étant le stigmastérol qui se trouve contenu dans l'insaponifiable de certaines huiles végétales. L'expérience lui démontra que d'autres fractions de ces insaponifiables avaient une activité biologique propre, et que les stérols n'étaient pas seuls responsables de cette activité.
Dès I96I, il souligne l'intérêt clinique de l'insaponifiable d'avocat, constatant des effets de sédation et d'assouplissement sur la sclérodermie, l'amélioration d'un syndrome oesophagien, et la réduction de l'activité générale de l'affection.

A la suite de THIERS, LAMBERTON a expérimenté sur 50 malades un extrait total d'insaponifiable des huiles d'avocat et de soja, la PIASCLEDINE * : l'objectivation clinique est retrouvée dans 80 % des cas. Dans 50 % des cas, une action favorable sur l'évolutivité biologique ou clinique a été notée, ainsi que, chez tous les malades, une absence totale de toxicité. Cette innocuité totale reste une des principales qualités de ce médicament.
L'insaponifiable d'huile d'avocat semblerait ainsi avoir une action favorable sur les sclérodermies, et, dans l'observation que nous avons rapportée, l'enfant a été traité par la PIASCLEDINE, que THIERS propose comme traitement de fond de la sclérodermie. La tendance actuelle serait de classer ce médicament au même rang que tous ceux qui ont été proposés jusqu'ici ...

Le traitement des sclérodermies localisées ou circonscrites est essentiellement un traitement local. Tous les traitements généraux que nous venons de voir pour la sclérodermie diffuse ont été utilisés dans les formes circonscrites, et souvent avec de meilleurs résultats.

Les traitements locaux employés ont été des topiques locaux, des injections de lipiodol, l'ionisation à l'iodure de potassium qui serait efficace mais demande un grand nombre de séances.

La roetgenthérapie faiblement pénétrante peut être associée à l'ionisation. La neige carbonique et les ultra-sons ont aussi été préconisés.

C O N C L U S I O N S

****

Nous avons donc rapporté ici l'observation d'un enfant de 9 ans, ayant inauguré sa sclérodermie généralisée par des signes cliniques pulmonaires physiques et fonctionnels, rapidement suivis par un syndrome de RAYNAUD et des modifications cutanées caractéristiques.
Chez ce jeune garçon, le traitement associa antibiotiques, corticoïdes et piasclédine au long cours ; la corticothérapie était amplement justifiée par l'importance des signes pulmonaires et la sévérité du pronostic à court terme, en l'absence d'atteinte rénale.
Ce traitement corticoïde au long cours n'est pas dénué de danger, et l'enfant a d'ailleurs fait, nous l'avons vu, un accident du type ulcère perforé-bouché. Cet accident n'est pas exceptionnel dans les sclérodermies traitées par corticothérapie, et METZGER en a rapporté également une observation.
L'évolution lente de la maladie dans le cas présent est en désaccord avec l'opinion de nombreux auteurs, mais il semble difficile, voire impossible de la rattacher à un quelconque traitement subi par l'enfant, que ce soit l'antibiothérapie, la corticothérapie ou l'insaponifiable d'huile d'avocat.

Il faut espérer que les années à venir nous éclaireront sur la pathogénie encore très mystérieuse de la sclérodermie, et qu'aussi une orientation thérapeutique valable pourra se dessiner en fonction de cela. Les recherches immunologiques et les recherches sur la substance fondamentale actuellement en cours apporteront peut-être la clef du mystère.

B I B L I O G R A P H I E

****

1 - "La sclérodermie de l'enfant"
Concours médical I967, 89, 27 : 5287 - 5288

2 - "Symposium on scléroderma"
National Institute of Health, Public Health Service
Mayo Clinic Proceedings, I97I, 46, 2 : 83 - I34

3 - ALAJOUANINE Th. : "Sclérodermie en bandes avec myosclérose rétractile chez un enfant de 5 ans".
Bulletins et mémoires de la Sté Médic. des Hopitaux de Paris I958, 74, 3 - 4 : 9I - 96

4 - ARMAND J.C : "Evolution et classification des sclérodermies. Renseignements fournis par le caryotype".
Thèse Paris Broussais-Hôtel Dieu I972 n° IO

5 - AUSSANAIRE M. et TOURAINE R. : "Les sclérodermies chez l'enfant".
Encyclopédie médico-chirurgicale, seconde enfance I957 26537 A 10, p. 10.

6 - BATTIN J. : "Phénylcétonurie avec infiltration cutanéo-musculaire de type sclérodermique".
Archives françaises de Pédiâtrie, I970, 27, 5 : 556

7 - BEAUDOING A. : "Les sclérodermies de l'enfant".
Pédiâtrie I97I, 26, 5 : 529 - 546

8 - BETOURNE C. : "Sclérodermie"
Encyclopédie Médico-chirurgicale, Glandes et Nutrition I967
I0830 A 10, P. 5

9 - BORDES-SUE P. : "Phénylcétonurie avec induration cutanéo-musculaires sclérodermiformes".
Thèse Bordeaux I970 n° I34

10 - BOYD J.A - PATRICK SI - REEVES R.J : "Roentgen changes observed in generalized scleroderma ; report of 63 cases".
Archives of Internal Medicine , I954, 94, 2 : 248 - 258

11 - BRADFORD W.D : "Scleroderma in childhood"
Journal of pediatrics I966, 68, 2

12 - BRAUN FALCO O. : "Les manifestations cutanées de la sclérodermie".
La sclérodermie. Comptes-rendus d'un symposium international organisé sous les auspices de l'OMS. F. DELBARRE Paris Masson I972

13 - BURGE K.M, PERRY H.O et STICKLER G.B : "Familial scleroderma".
Archive of derm. I969, 99, 6 : 68I - 687

14 - CALVERT R.J et OWEN T.K : "True scleroderma Kidney"
The LANCET I956, 27I, 6932, I9 - 22

15 - CAMUS J.P, EMERIT I., REINERT Ph. : "Sclérodermie familiale avec syndrome de Sjögren et anomalies lymphocytaires et chromosomiques".
Ann. méd. int. I970, I2I, 2, I49 - I6I

16 - CIVATTE J. : "Les sclérodermies"
. Presse médicale I962, 70, 3, I29 - I32
. Revue du praticien I955, 5, 28 : 294I - 2952

17 - LE COULANT P. : "Les sclérodermies".
Encyclopédie Médico-chirurgicale, Dermatologie
I2630 A 10, p. 1 - 8

18 - CROWN : "Visceral scleroderma without skin involuement"
Brittish Méd. Journal I96I, 5266 : I54I - I543

19 - CURTIS A.C et SHULAK B.M : "Scleredema adultorum. Not always a benign self limited disease".
Arch. of Derm. I965, 92, 5 : 526

20 - DANIELF : "Les sclérodermies"
Médicorama I97I n° IIO et III

21 - DARIER J. - CIVATTE A. - TZANCK A. : "Sclérodermies"
Précis de dermatologie, Masson, Paris I947 p. 487 - 497

22 - DEGOS R. : "Les sclérodermies"
Dermatologie, Flammarion Paris I953 p. 674 - 679

23 - DUPERRAT B. : "Sclérodermie en bandes avec myosclérose rétractile chez un enfant de 9 ans"
Bull. et mémoires de la Sté Méd. des Hôpitaux de Paris
I959, 75, 24 - 25, 84I - 842

24 - DUPERRAT : "Sclérodermie"
. Semaine Hôpitaux Paris I955, 70, 3725 - 3727
. Presse médicale Mars I953, 387

25 - EMERIT I. et CAMUS J.P : "Anomalies chromosomiques au cours de la sclérodermie généralisée".
Revue du rhumatisme et des mal. ostéo-articulaires
I972, 39, II : 73I - 734

26 - FEINGOLD M. et KIDD R. : "Progeria and scleroderma in infancy". American J. of Diseases of children I97I, 122, 1 : 6I - 62

27 - FIESSINGER J.N : "La sclérodermie en pratique quotidienne". RP, XXIII, 28 : 2539 - 2542 I973

28 - FOURNIER A. - PEAGE (J.D du) - DERREUMAUX L. : "Sclérodermie oedémateuse de HARDY". Journal des sciences médicales de Lille I959, 4, I84 - I85

29 - GERMAIN D. "Le lupus érythémateux disséminé". Pédiâtrie I97I, 26, 5 : 49I - 5I6

30 - GIRARD C. : "Etude d'une sclérodermie familiale avec syndrome de GOUJEROT - SJOGREN. Anomalies lymphocytaires et intolérances à la pénicillamine". Thèse Paris I970 n° 277

31 - GRISLAIN J.R : "La sclérodermie de l'enfant" La médecine infantile I966, 8, 639 - 648

32 - GYORKEY F. : "A morphologic study on the occurrence and distribution of structures resembling viral nucleocapsids in collagen diseases". American journal of médicine, I972, 53, 2 : I48 - I58

33 - JABLONSKA S. et STACHOW A. : "Lésions pseudo-sclérodermiques dans la phénylcétonurie et les glycogénoses". La sclérodermie - F. DELBARRE - Paris Masson I972

34 - JAFFE (M.O) et WINKELMANN (R.K) : "Generalized scleroderma in children acrosclerotic type" Archives of dermatology I96I, 83, 3 : 402 - 4I3

35 - KAAS H., HANSON V. et PATRICK J. : "Scleroderma in childhood"
The journal of pediatrics I966, 68, 2 : 243 - 256

36 - KERDELHUE : "Contribution à l'étude des sclérodermies chez l'enfant".
Thèse Bordeaux I959 n° I07

37 - LAJOUANINE P. et CANET J. : "Un cas de sclérodermie oedémateuse chez une fille de 3 ans".
Archives françaises de pédiâtrie I957, 1, 4 : 755

38 - LAMBERTON J.N : "Une thérapeutique anti-sclérose de la sclérodermie : l'insaponifiable des huiles d'avocat et de soja. 50 applications cliniques du traitement de H. THIERS".
Presse médicale I970, 78, 27 : I235.

39 - LAMY M. - BERNARD J. - AUSSANAIRE M. - JAMMET M.L - TOURAINE R. : "un cas de sclérodermie oedémateuse".
Archives françaises de pédiâtrie I955, 12, 1 : 87 - 89

40 - LANGERON L. : "Phénomène de RAYNAUD et sclérodermie".
Presse médicale I959, 67, 48 : I795.

41 - LAURENT : "De la sclérodermie oedémateuse"
Thèse Bordeaux I958 n° I29

42 - LEGRAND M. : "Les manifestations pleuro-pulmonaires au cours des collagénoses".
Revue de médecine I970, 11, 32 : I84I - I847

43 - LEINWAND F. - DURYEE A.W - RICHTER M.N : "Scléroderma based on a study of over I50 cases".
Annals of Internal Medicine I954, 4I, 5 : I003 - I04I

44 - LELONG M. : "Localisation cardiaque au cours d'une sclérodermie subaigue oedémateuse".
Archives françaises de pédiâtrie I960, I7, 4 : 490 - 498

45 - LEVEQUE B. : "Sclérodermie".
Pédiâtrie (R. DEBRE - M. LELONG) I967 p. 22I3 - 22I6

46 - LORTAT - JACOB JL - GIULI R. - ESTIENNE B. - DUPERRAT B. COMTE MARTI J. : "Sclérodermie et oesophage".
Revue du praticien I974, 24, 7 : 578

47 - METZGER H. - FONTAINE R. et ULLMO A. : "Perforation duodénale, chez un grand sclérodermique, le 11e jour d'un traitement par cortancyl".
Bulletin de la société française de dermatologie et syph. I959, 66, 2 : 242 - 243.

48 - MIDDLETON W.S : "Diffuse systemic sclerosis".
Annals of int. méd. I962, 57, 2 : I83 - I97

49 - MOULIAS R. et GOUST J.M : "Les collagénoses - Interprétations pathogéniques actuelles"
Presse médicale I972, 1, 2I : I399 - I40I

50 - OELSNITZ M. D' : "Sclérodermie chronique généralisée chez une fillette de I2 ans".
Archives françaises de pédiâtrie I965, 22, 6 : 864

51 - OPIE L.H : "The pulmonary manifestations of generalized scleroderma (progressive systemic sclerosis)".
Diseases of the Chest I955, 28, 6 : 665 - 680

52 - ORABONA M.L et ALBANO O. : "Systemic progressive sclerosis (or visceral scleroderma). Review of the literature and report of cases".
Acta Medica Scandinavica I958, I60 sup. 333

53 - PARIENTE R. - CHENITI F. et COLL : "Les collagénoses pulmonaires".
Sem. Hôp. Paris I970, 46, 52 : 34I3 - 34I9

54 - PELTIER A. : "Problèmes posés par l'existence de facteurs antinucléaires dans le sérum, dans la sclérodermie et les autres connectivités".
La sclérodermie - F. DELBARRE - Paris Masson I972.

55 - PETIT F. : "A propos d'un cas de sclérodermie chez un enfant de 2 ans".
Thèse Paris I964 n° 763

56 - PICHON E. : "Sclérodermie".
Traité de médecine des enfants - Masson - tome 5
p. 553 - 567

57 - PIPER W.N. - HELWIG E.B : "Progressive systemic sclerosis - Visceral manifestations in generalized scleroderma".
Archive of der. I955, 72, 6 : 535 - 546

58 - RENIER J.C : "La sclérodermie".
Revue du rhum. et des maladies ostéo-articulaires
I953, 20, 6 - 7 : 532 - 538.

59 - RODNAN G.P et BENEDEK T.G : "An historical Account of the study of progressive systemic sclerosis".
Ann. of Int. Medicine I962, 57, 2 : 305 - 3I9

60 - SAPORTA L. : "La sclérodermie aujourd'hui".
Concours médical I969, 9I : 7553

61 - SHEN T.C - CHEN J.Y et SHIH C.K : "2 cases of generalized scleroderma".
J. of the formosan med. association I962, 6I, 8 : 774 - 780

62 - SIGUIER : "La sclérodermie, maladie générale".
Maladies vedettes, Masson I957, 1 vol. : 96 - I20 et I73 - I86.

63 - SINHA G.B : "Progressive systemic sclerosis".
J. of the Indian Med. Association I957, 28, 6 : 260 - 263.

64 - SOYSAL S.S et BILGER M. : "La sclérodermie diffuse chez l'enfant".
Archives françaises de pédiâtrie I96I, I8, I : 5 - I7

65 - TUFFANELLI D.L et WINKELMANN R.K : "Sclerodermie - Etude clinique de 727 cas".
Archive of derm. I96I, 84 : 359

66 - TUFFANELLI D.L et WINKELMANN R.K : "Diffuse systemic scleroderma. A comparison with acrosclerosis".
Annals of Int. Med. I962, 57, 2 : I98 - 203

67 - TUFFANELLI D.L et LAPERRIERE R. : "Connective tissue diseases. Scleroderma".
Pediatric Clinics of North America I97I, I8, 3 : 939 - 948

68 - TUFFANELLI D.L - MARMELZAT W.L et DORSEY C.S : "Linear scleroderma with hemiatrophy : report of 3 cases associated with collagen vascular disease".
Dermatologica, Basel I966, I32, I : 5I - 58

69 - VELAYOS E.E et COHEN B.S : "Progressive systemic sclerosis. Diagnosis at the age of 4 years".
American journal of diseases of children I972, I23, I : 57 - 60

70 - VILLIAUMEY : "Les localisations extra-cutanées de la sclérodermie".
Semaine des Hôpitaux I954, 30, 8 : 450 - I

71 - WEAVER A.L - DIVERTIE M.B et TITUS J.L : "The lung in scleroderma".
Mayo Clinic proceedings I967, 42, 11 : 754 - 766

72 - WINDESHEIM J.H et PARKIN T.W : "Electrocardiograms of 90 patients with acrosclerosis and progressive diffuse sclerosis (scleroderma).
Circulation I958, I7, 5 : 874 - 88I

73 - ZARAFONETIS C.J.D : "Treatment of localized forms of scleroderma". American journal of the medical sciences I962, 243, 2 : I47 - I58

74 - ZLOTNICK A. et RODNAN G.P : "Immunoelectrophoresis of serum in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma)".
Proceedings of the Society for exp. biol. and med. I96I, I07, I : II2 - II5.

Vu, Le Président de Thèse :

Monsieur le Professeur LEPERCQ

Vu, le Doyen de la Faculté :

Monsieur le Professeur RAPIN

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de CRETEIL

J. SAUREL